

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Universität Düsseldorf, Klinik A
(Direktor: Prof.Dr.med.W. Schneider)

Untersuchungen zur Klinik und Immunpathologie verschieden
glomerulärer Erkrankungen unter besonderer Berücksichtigung
humoraler Immunphänomene

HABILITATIONSSCHRIFT

Der Hohen Medizinischen Fakultät der Universität
Düsseldorf zur Erlangung der Venia legendi für das
Fach Innere Medizin

vorgelegt

von

Gerd Altrogge

S. 5	A.	Einleitung und Fragestellung
S. 9	B.	Patientengut und Methodik
s. 10		1. Klinische Untersuchungen
S. 11		2. Voraussetzung und Durchführung der Nierenbiopsie
S. 13		3. Immunhistologie
		Eigene Methodik
		Diskussion
	C.	Eigene Untersuchungen
S. 19	I.	Akute glomeruläre Erkrankungen
		1. Akute postinfektiöse Glomerulonephritis
		Eigene Ergebnisse
		Diskussion
S. 24		2. Idiopathische rapid-progressive Glomerulonephritis
		Eigene Ergebnisse
		Diskussion
S. 32		3. Goodpasture - Syndrom
		Eigene Ergebnisse
		Diskussion
S. 42		4. Maligne Nephrosklerose mit hämolytischer Anämie
		Eigene Ergebnisse
		Diskussion
	II.	Chronische glomeruläre Erkrankungen
S. 46		1. Zur Nomenklatur der proliferativen Formen
S. 47		2. Minimal-proliferierende interkapilläre Glomerulonephritis ohne nephrotisches Syndrom
		Eigene Ergebnisse
		Diskussion

- S. 50 3. Diffuse mesangio-proliferative Glomerulonephrit
ohne und mit fokaler Narbenbildung
Eigene Ergebnisse
Diskussion
- S. 57 4. Diffuse mesangio-proliferative Glomerulonephrit
mit fokalen Halbmonden
Eigene Ergebnisse
Diskussion
- S. 60 5. IgA - Nephropathie
Eigene Ergebnisse
Diskussion
- S. 69 6. Membrano-proliferative Glomerulonephritis
Eigene Ergebnisse
Diskussion
- S. 79 7. Perimembranöse Glomerulonephritis
Eigene Ergebnisse
Diskussion
- S. 89 8. Fokal-segmental-sklerosierende Glomerulonephrit
Eigene Ergebnisse
Diskussion
- S. 96 9. Minimal-change-Glomerulonephritis
Eigene Ergebnisse
Diskussion
- S. 99 10. Alport - Syndrom
Eigene Ergebnisse
Diskussion
- S. 102 11. Glomerulonephritis bei Lupus erythematodes
Eigene Ergebnisse
Diskussion

S. 106	12. Glomerulonephritis bei Purpura Schönlein-Henoch
	Eigene Ergebnisse
	Diskussion
III. S. 110	Stellenwert der klinischen Befunde bei glomerulären Erkrankungen
	Eigene Ergebnisse
	Diskussion
IV. S. 118	Verschiedene immunhistologische Befunde bei glomerulären Erkrankungen mit humoralen Immunphänomenen
	Zusammenfassung der eigenen Ergebnisse
V. S. 121	Steigerung der Aussagefähigkeit klinischer und histologischer Befunde unter Einbeziehung der Immunhistologie
VI. S. 138 a	Zusammenfassung
VII. S. 139	Literaturverzeichnis
VIII. S. 199	Verwendete Abkürzungen
IX.	Danksagung

A. Einleitung und Fragestellung

PIRQUET (389) beobachtete um die Jahrhundertwende im Verlauf einer Serumkrankheit eine Proteinurie und stellte die Arbeitshypothese auf, dass es sich hierbei um den Ausdruck einer intrarenalen Auseinandersetzung der Fremdsubstanzen mit körpereigenen Abwehrkräften handele. In den darauffolgenden Jahrzehnten fand diese These durch zahlreiche experimentelle Modelle ihre Unterstützung (380. 298. 311. 312. 418). Die Glomerulonephritisforschung erhielt einen weiteren Anstoss, als es DIXON (136) in den fünfziger Jahren gelang, mit Hilfe einer radioaktiven Markierung von Antikörpern und/oder Antigenen nachzuweisen, dass die Serumkrankheit triphasisch verläuft (Abb. 1) und eine Nierenschädigung während der Immunelimination des Antigens induziert wird. Mit der Einführung der Immunhistologie 1951 (117) in die Diagnostik glomerulärer Erkrankungen gelang es, Teilschritte humoraler Immunreaktionen im Glomerulus direkt darzustellen. Insbesondere die experimentellen Untersuchungen von GERMUTH, DIXON u. COCHRANE (112. 137. 138. 139. 190. 191. 480) wiesen die Bedeutung intraglomerulärer IK - Ablagerungen sowie die Notwendigkeit einer Aktivierung weiterer Enzymsysteme und die nachfolgende Mobilisierung zellulärer Blutelemente für die Immunpathogenese der GN nach. Die Einführung der perkutanen Nierenbiopsie durch IVERSEN 1950 (252) eröffnete die Möglichkeit, die bis dahin gewonnenen experimentellen immunologischen

Immunkomplex - Krankheit

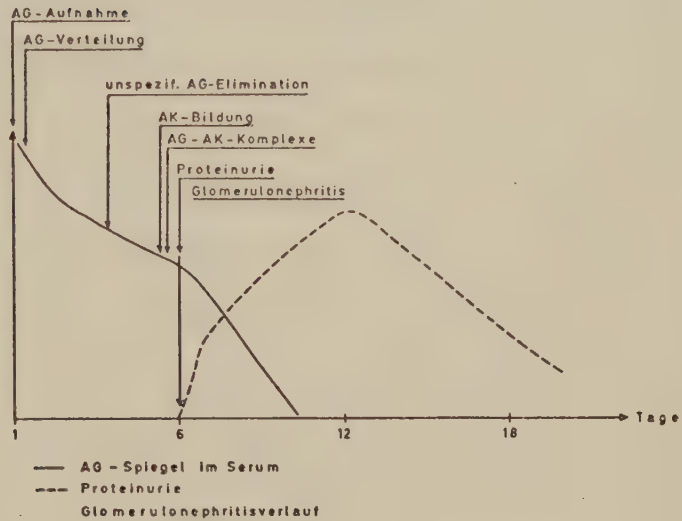


Abb. 1: Triphasischer Verlauf einer IK - Krankheit :
Antigen - Aufnahme und -Verteilung,
Bildung von Immunkomplexen und passagerer
Glomerulonephritis während der Immuneli-
mination des Antigens (nach Dixon).

Erggebnisse im menschlichen Nierengewebe teilweise darzustellen und histologisch die Morphogenese insbesondere von Frühstadien sowie die Vielfalt der möglichen Glomerulusalterationen zu beschreiben und morphologische Verläufe zu beobachten. Eine weitere methodische Bereicherung der Nierenpathologie stellt die elektronenoptische Untersuchung des Gewebes dar (103. 106. 222). Die klinischen und morphologischen Beschreibungen des Morbus Brightii (83) - eng verbunden mit den Namen FAHR (161), VOLLHARDT (490. 49 u. ELLIS (156) - wurden mit den in den 50-er Jahren gewonnenen experimentellen Grundlagen und mit den hinzugewonnen methodischen Fortschritten erweitert und differenziert. Ende der 60-er und Anfang der 70-er Jahre wurden international von mehreren Arbeitsgruppen erste Erfahrungen an einem grösseren Patientengut dargestellt (26. 27. 31. 52. 65. 85. 89. 90. 102. 111. 212. 225. 269. 367. 417. 486. 388). Über die Einteilung der GN nach morphologischen Kriterien herrscht heute trotz zahlreicher offener Fragen weitgehende Einigkeit (63. 66. 104. 211. 212. 225. 269. 467).

In unserer Klinik haben wir im Jahre 1973 mit der systematischen immunhistologischen Untersuchung von Nierenpunktaten begonnen. Im Verlaufe unserer eigenen Erfahrungen und in völliger Übereinstimmung mit allen anderen Arbeitsgruppen haben wir in der Zeit danach zunehmend gelernt, dass ein vernünftiges Arbeitskonzept über glomeruläre Erkrankungen nur dann

aufzustellen ist, wenn jedes Präparat histologisch, immunhistologisch und möglichst auch elektronenoptisch bearbeitet wird und die erhobenen morphologischen Befunde unter zusätzlicher Berücksichtigung der klinischen Daten zu einer Arbeitshypothese zusammengefasst werden. Es besteht heute kein Zweifel mehr daran, dass die alleinige histologische Beurteilung nicht mehr für die Gesamtbeurteilung einer glomerulären Erkrankung ausreicht. Die Erarbeitung eines eigenen immunpathologischen bzw. nosologischen Konzeptes der von uns beobachteten glomerulären Erkrankungen wäre unmöglich zu bewerkstelligen gewesen ohne die enge Zusammenarbeit mit dem Pathologen Herrn Prof.Dr.F.HUT. Der Autor dieser Arbeit hat die immunhistologischen Präparate selbst angefertigt und beurteilt sowie anschliessend mit dem Pathologen zusammen diskutiert. In Einzelfällen hat Herr Prof.Dr.med. BOHLE (Pathologisches Institut der Universität Tübingen) die histologischen Untersuchungen durchgeführt und wir haben durch die Zusammenarbeit mit ihm zahlreiche neue Ideen erhalten.

In dieser Arbeit werden wir über unsere eigenen Erfahrungen in der Diagnostik glomerulärer Erkrankung berichten und schwerpunktmässig die von uns selbst erhobenen klinischen und immunhistologischen Daten abhandeln. Da hier keine erschöpfende Darstellung aller morphologischen und pathogenetischen Probleme erfolgen soll, wird auf eine detaillierte Darstellung der histologischen Befunde verzichtet,

diese werden nur insoweit aufgeschlüsselt, als sie für die Diskussion uns wichtig erscheinen. Mit der Darstellung der immunhistologischen Befunde wollen wir insbesondere zu folgenden Fragen Stellung nehmen: Welche der untersuchten glomerulären Erkrankungen zeigen intraglomerulär humorale Immunphänomene?

Wie schlüsseln sich die Immunphänomene nach ihrer Zusammensetzung und Lokalisation auf?

In welchem Ausmass lassen sich die Immunphänomene klassifizieren und welchen Beitrag leisten sie für die Klassifikation glomerulärer Erkrankungen?

Welche Beziehungen haben die immunhistologischen Befunde zu den klinischen und histologischen Untersuchungsergebnissen?

Welche pathogenetischen Rückschlüsse können für die von uns beobachteten glomerulären Erkrankungen aus unseren immunhistologischen Befunden unter Berücksichtigung der Angaben in der Literatur gezogen werden?

B. Patientengut und Methodik (Abb. 2)

Wir haben in den Jahren 1973 bis 1978 175 Patienten (102 Männer, 73 Frauen) wegen einer glomerulären Erkrankung klinisch untersucht. Bei diesen Patienten wurde das Nierengewebe histologisch durch Herrn Prof.Dr.med. HUTH (Pathologisches Institut der Universität Düsseldorf) und in einigen Fällen von Herrn Prof.Dr.med. BOHLE (Pathologisches Institut der Universität Tübingen) untersucht. Die in einigen Fällen zusätzliche elektronenoptische Untersuchung und Beurteilung erfolgte ebenso durch Herrn Prof. Dr.med.HUTH. Der Autor dieser Arbeit hat im eigenen Labor 147 Nierenpunktatzylinder immunhistologisch untersucht und beurteilt (Abb. 2) sowie danach jedes histologische Präparat zusammen mit Herrn Prof.Dr.HUTH gesehen. Die von uns verwendete Nomenklatur der Glomerulonephritiden lehnt sich an BOHLE (67) und HABIB (212) an.

Folgende Labordaten wurden in verschiedenen Laboratorien erhoben:

Zentrallabor für Klinische Chemie (Direktor: Prof.Dr.W. Rick): Hämoglobin, Erythrozyten, Thrombozyten, Harnsäure, Blutzucker, Cholesterin, Bilirubin, SGOT, SGPT, LDH, alkalische Phosphatase.

Medizinische Klinik C (Direktor: Prof.Dr.Krüskemper)
DNS - AK - Titer.

Mikrobiologisches Institut der Universität
Düsseldorf (Direktor: Prof.Dr.Naumann):
Virus - AK - Titer, Luesreaktionen.
Antistreptolysin - Titer.

Abkürz.	n ⁺		♂	♀	lfl. ⁺⁺	K. ⁺⁺⁺
AEGN	3	Akute postinfektiöse GN	3	-	3	1
RPG	6	Idiopathische rapid - progressive GN	5	1	4	-
GP	3	Goodpasture - Syndrom	3	-	3	-
MPI - O	17	Minimal - proliferierende interkapilläre GN ohne nephrotisches Syndrom	10	7	9	3
MG	37	Diffuse mesangioproliferative GN	20	17	25	-
MGN	12	Diffuse mesangioproliferative GN mit fokalen Narben	8	4	7	-
FHBM	7	Diffuse mesangioproliferative GN mit fokalen Halbmonden	5	2	7	-
IGA	16	IgA - Nephropathie	12	4	16	-
MPGN	18	Membranoproliferative GN	8	10	17	-
PMGN	14	Perimembranöse GN	8	6	14	2
FSG	12	Fokal - segmental - sklerosierende GN	8	4	10	6
MPI - M	5	Minimal - change GN	4	1	4	-
AS	6	Alport - Syndrom	2	4	2	-
pmns	8	Maligne Nephrosklerose mit hämolytischer Anämie	2	6	5	-
LN	9	Glomerulonephritis bei Lupus Erythematodes (SLE)	2	7	6	-
HSP	2	Purpura Schönlein - Henoch	2	-	2	1
Summe	175		102	73	134	13

+ Zahl der histologisch untersuchten Fälle

++ Zahl der immunhistologisch untersuchten Fälle

+++ Zahl der Kontrollbiopsien mit immunhistologischer Untersuchung

Abb. 2: Zahl und Nomenklatur der untersuchten Fälle.

Abb. 2: Zahl und Nomenklatur der untersuchten glomerulären Erkrankungen.

Guy's Hospital London (Direktor: Prof.Dr. CAMERON):

C 3 NeF im Serum

Laboratorien der Medizinischen Klinik A:

Kreatinin im Serum, Harnstoff - N, Kreatinin-clearance, Inulin-clearance, PAH - Clearance, Natrium und Kalium im Serum, Elektrophorese, Immunelektrophorese, Lipidelektrophorese, quantitative Bestimmung der Immunglobuline IgG, IgA, IgM, quantitative Bestimmung des Komplementfaktors C 3.

Zur Methodik der aufgeführten Laboruntersuchungen verweisen wir auf W. RICK "Klinische Chemie und Mikroskopie" Springer Verlag 1972 sowie auf Deutsch Geyer "Laboratoriumsdiagnostik" Verlag Brüder Hartmann, Berlin 1975.

Von einem nephrotischen Syndrom sprechen wir, wenn die Proteinurie über 2 g/l beträgt, ausserdem eine Dysproteinämie (Albumin im Serum weniger als 3 g %, Zunahme der Alpha - 2 - Globuline), periphere Ödeme und eine Hyperlipidämie bestanden. Als Mikro-hämaturie definieren wir ein Urinsediment mit mehr als 5 Erythrozyten pro Gesichtsfeld. Von einer Niereninsuffizienz sprechen wir, wenn das Kreatinin im Serum 1,2 mg % übersteigt. Bei einem diastolischen Blutdruck über 95 mm Hg sprechen wir von einer arteriellen Hypertonie.

Die Nierenbiopsie stellte bei unseren Untersuchungen grundsätzlich das letzte Glied in der diagnostischen Kette dar. Eine Indikation zur Biopsie stellten wir beim Vorliegen eines nephrotischen Syndroms, bei einer Proteinurie und Erythrozyturie, bei ungeklärten nicht urologisch bedingten Erythrozyturien, beim Verdacht auf eine renale Manifestation einer Systemerkrankung. Kontraindikationen zur perkutanen Nierenbiopsie waren eine hämorrhagische Diathese, eine nicht eingestellte arterielle Hypertonie, eine fortgeschrittene Arteriosklerose, Einzelnieren, Nierenfehlbildungen sowie ein Kreatinin im Serum von über 2 mg %. Im letzteren Falle wurde dann eine offene Biopsie in der Urologischen Klinik der Universität Düsseldorf (Direktor: Prof.Dr. DETTMAR) durchgeführt.

Folgende Technik der perkutanen Nierenbiopsie haben wir angewandt:

Zunächst röntgenologische Darstellung der Nieren mit Conray 60. Unter Bildwandlerkontrolle und Bauchlagerung des Patienten wird die Niere mit einer Feinnadel schonend sondiert zur Feststellung, in welcher Tiefe das Organ liegt. Anschliessend wird ebenfalls unter Bildwandlerkontrolle die Einmalbiopsienadel (Trucut - Nadel, Firma Travenol, Ausser DM 2,1 mm) eingeführt. Die Vor- und Nachteile verschiedener Biopsienadeln wurden kürzlich im deutschen Sprachraum von BRASS zusammengestellt (78). Wir punktierten die Niere grundsätzlich nur im Bereiche des unteren Nierenpoles, womit die am meisten gefürchtete Komplikation einer arteriellen

Blutung aus marknahen Gefäßen weniger wahrscheinlich wurde. Bei jedem punktierten Patienten wurde 1 Stunde nach der Biopsie eine Röntgenaufnahme des Bauchraumes angefertigt, um frühzeitig stärkere Nachblutungen zu registrieren. Ausserdem wurde jeder Patient 24 Stunden lang unter Einhaltung von Bettruhe sorgfältig überwacht. Mit diesem technischen Vorgehen haben wir in nur 2 Fällen eine erhebliche Nachblutung beobachtet, die jeweils spontan zum Stillstand gekommen ist.

2. Immunhistologie

Eigene Methodik

Prinzipiell lehnte sich die von uns verwendete Methodik der Immunfluoreszenz an andere Autoren an (199. 317. 501. 514. 239).

Das intravital gewonnene Gewebestück (NZ) wurde kurz in Coonspuffer von Blut freigespült und danach in eine tangential halbierte Gelatinekapsel (PARK-DAVIS, 5 mm Durchmesser) eingelegt. Die Kapsel wurde anschliessend mit Tissuetec (Firma Ames) gefüllt und die offene Kapselseite mit einem etwa 1,5 x 1,5 cm grossen Filterpapier abgedeckt. Zur Tieffrierung wurde der NZ in 2 - Methylbutan (Firma Merck) eingetaucht, das vorher in Flüssigstickstoff tiefgekühlt wurde (- 160 ° C). Der NZ lässt sich bei - 70 ° C etwa 12 Monate unbeschadet aufbewahren. Zur immunhistologischen Aufarbeitung wurden etwa 4 µ dicke Kryostatschnitte hergestellt, die anschliessend je 10 Minuten luftgetrocknet und in Azeton fixiert sowie in Coonspuffer (pH 7,2) gewaschen wurden. Die Markierung der Schnitte erfolgte jeweils mit einem kleinen Tropfen verdünntem FITC - konjugiertem Antihumanserum. Ein Kontrollschnitt wurde nur mit Coonspuffer (PBS), ein anderer mit nichtkonjugiertem Antihumanserum markiert. Dieser letztere Kontrollschnitt wurde nach 30-minütiger Inkubation 3mal mit PBS gewaschen und danach mit FITC - konjugiertem Antiserum markiert.

In keinem Falle durfte ein Kontrollschnitt eine positive Fluoreszenz zeigen. Die primär mit fluoreszierenden Antiseren markierten Schnitte wurden nach 30-minütiger Inkubation in einer feuchten Kammer 3 mal je 15 Minuten in PBS gewaschen und dann mit PBS - gepuffertem Glycerin eingedeckt und mit einem Deckgläschen bedeckt, dessen Rand mit Nagellack luftdicht verschlossen wurde.

Folgende kommerziellen Antiseren von Kaninchen oder Ziegen (Firma Behring, Firma Hyland) wurden FITC - konjugiert und nichtkonjugiert verwendet: Anti - IgG -, - IgA -, - IgM -, - IgD -, - IgE-, - Fibrin(ogen) -, - C3/C3 c -, C4, - C 1q - Serum. Die lyophilisierten Seren wurden mit destilliertem Wasser aufgelöst und 1:10 mit PBS verdünnt. Die FITC - konjugierten Plasmaprotein - Antisera waren folgendermassen charakterisiert:

Proteinkonzentration ca. 10 ± 3 mg/ml, Gesamtproteinkonzentration unter Zusatz von Humanalbumin ca. 40 ± 5 mg/ml. Der spezifische Antikörperanteil lag bei ca. 10 ± 5 % der Gammaglobulinkonzentration und der molare FITC/Protein-Quotient betrug ca. $2,5 \pm 1,5$.

Nach Fertigstellung der etwa 30 Schnitte pro Nierenzylinder wurden umgehend die Präparate mit einem Fluoreszenzmikroskop der Firma Zeiss mit Durchlichtkondensor beurteilt. Die fotografische Dokumentation erfolgte schwarz-weiss (Kodak-TRI-X-PAN-Film, 27 DIN) und zum Teil farbig (Film Kodak-Ektachrom 200, 24 DIN).

Mit der von uns verwandten Technik der Immunhistologie wurden humorale Immunphänomene intraglomerulär dargestellt. Die Veranlassung für uns zur immunhistologischen Aufarbeitung von Nierenzyklindern im eigenen Labor war zunächst das Problem, intravital gewonnenes Gewebe direkt tieffrieren zu müssen, da hierdurch vor allem die Eigenfluoreszenz des Gewebes verhindert wird. Auf die bis heute vielerorts praktizierte Kühlkette für den Versand an auswärtige Institute waren wir somit nicht mehr angewiesen. Die in anderen Düsseldorfer Krankenhäusern (Evangelisches Krankenhaus, Chefarzt: Prof.Dr. Herms, Krankenanstalten der Diakonie, Chefarzt: Prof.Dr.Koch, Marienhospital, Chefarzt: Dr.med. Wirtz) gewonnenen NZ wurden direkt dort tiefgefroren und uns zur Weiterverarbeitung sofort überbracht. Prinzipiell sind wir methodisch so vorgegangen, dass die unfixierten Schnitte zunächst kurz in Coons-puffer gewässert wurden, um freie Proteine zu entfernen. Nach einer kurzen Fixierung wurden dann die Immun-globuline, Komplementfaktoren und Fibrin(-ogen) mit den FITC - markierten Antiseren behandelt und damit im Fluoreszenzmikroskop sichtbar gemacht. Bei einer ausreichenden Grösse des Nierenzyklinders wurden zusammen mit den Kontrollen etwa 30 Schnitte angefertigt.

Mit unserer Methodik haben wir eine unspezifische sowie eine falsch-positive oder falsch-negative Fluoreszenz in Übereinstimmung mit anderen Autoren (370) weitgehend ausgeschaltet.

Das Nierengewebe selbst bleibt mit der von uns angewandten Methodik ungefärbt und wird höchstens als Kontur im Hintergrund sichtbar. Je geringer dieser hervortritt, um so mehr können die fluoreszierenden Immunprodukte kontrastieren. Vorbedingung für ein kontrastreiches, spezifisches immunhistologisches Präparat sind gute Fluoreszenz-Antikörper-Präparate. Ihre Qualität hängt nicht nur vom Antikörpertiter der Globulinpräparation sondern insbesondere vom Farbstoff zu-Protein-Verhältnis ab. Die von uns verwendeten kommerziellen Präparate sind international so anerkannt, dass es uns nicht gerechtfertigt erscheint, für die Routinediagnostik eigene Fluoreszenzpräparate herzustellen. Ein Nachteil der Immunhistologie ist, dass die angefertigten Präparate nur über eine limitierte Dauer haltbar sind und somit Vergleiche mit z.B. Kontrollbiopsien oder mit anderen späteren Präparaten nur an Hand von Fotografien möglich sind. Nichtpräparierte Gewebsstücke können nach unserer Erfahrung bei -70° über ein Jahr lang ohne wesentliche nachteilige Folgen aufbewahrt werden. Trotz zahlreicher Bemühungen ist es bisher nicht gelungen, den immunhistologischen Befund quantitativ zu erfassen, so dass eine subjektiv Betrachtungsweise des Beobachters gegeben ist und nur halbquantitative Aussagen gemacht werden können. Wir haben mit der Immunhistologie nach humoralen Immunphänomenen gefahndet, unsere Untersuchungen erlauben keine Aussage zu evtl. vorhandenen zellulären Immunreaktionen.

Das histologische Präparat zeigt die immunhistologisch gewonnenen humoralen Immunphänomene in der Regel nicht, im elektronenoptischen Bild sind diese häufig als osmophile Ablagerungen zu identifizieren. Je diskreter der histologische Befund ist, um so wichtiger wird der Stellenwert der Immunhistologie. Weiterhin kommt der Immunhistologie eine wichtige Bedeutung zu bei der Frage, ob es sich um einen diffusen oder fokalen glomerulären Prozess handelt bei fokalen histologischen Alterationen und des weiteren bei der Frage, ob bei einer glomerulären Alteration überhaupt Immunreaktionen eine Rolle spielen. Aus diesem Grunde halten wir es für berechtigt, in dieser Arbeit auch die maligne Nephrosklerose abzuhandeln, da wir gerade bei diesem Krankheitsbild über die Pathogenese noch sehr wenig wissen.

Neben der Ausdehnung macht die Immunhistologie auch eine Aussage über die Lokalisation humoraler Immunphänomene innerhalb der Glomerulusstrukturen. Aus diesem Grunde unterteilen wir den Glomerulus in verschiedene Reaktionsräume (Abb. 3 a). Der Raum zwischen der glomerulären Basalmembran und dem Deckepithel wird als subepithelialer, der Raum zwischen der glomerulären Basalmembran und dem Kapillarendothel als subendothelialer Raum sowie das Mesangium und das Kapillarlumen zusammen als mesangiokapillärer Raum definiert.

Ablagerungen an der Innenseite der Kapillarwand werden als endokapillär, Ablagerungen an der Aussenseite der Kapillarwand als perimembranös, Ablagerungen im Mesangium als mesangial bezeichnet.

Aus dem unterschiedlichen Nachweis einzelner Immunglobuline und Komplementfaktoren sowie von Fibrinogen (Abb. 3 b) resultieren differenzierte immunhistologische Muster (Abb. 3 c). Überschneidungen sind hierbei möglich, so dass das immunhistologische Präparat nicht ohne weiteres einen Rückschluss auf den histologischen Befund erlaubt.

Wir sprechen von diffusen Ablagerungen (Abb. 3 c), wenn mehr als 80 % der Glomeruli Immundepots aufweisen sowie von einem fokalen Prozess, wenn weniger als 80 % der Glomeruli betroffen sind. Voraussetzung für diese Aussage ist, dass der Nierenzylinder mindestens 10 Glomeruli enthält. Zeigt das gesamte glomeruläre Schlingenkonvolut Immunphänomene, wird der Prozess als global bezeichnet (Abb. 3 c). Ist nur ein Teilbereich des Glomerulus, d.h. einzelne Kapillarschlingen betroffen, so definieren wir diesen Befund als segmental (Abb. 3 c). Die prinzipielle Unterscheidung linearer und granulärer Ablagerungsmuster (Abb. 3 b) führt vor allem zur Aussage, ob die glomeruläre Basalmembran selbst als Antigen wirkt oder ob es sich um eine Ablagerung von Immunkomplexen handelt (Abb. 3 b).

Humorale Immunphänomene, die immunhistologisch bei Glomerulonephritiden darstellbar sind.

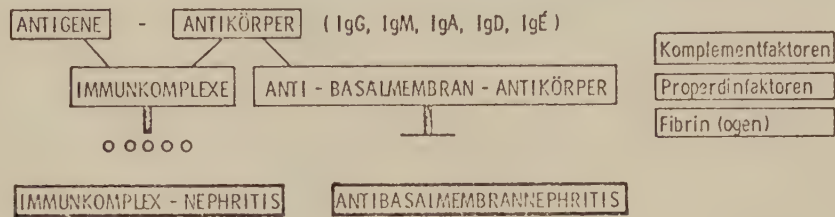


Abb. 3a: Glomerulusstrukturen und glomeruläre Reaktionsräume.

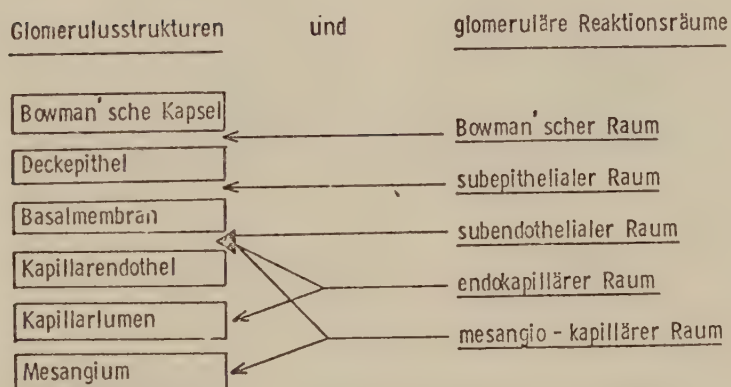


Abb. 3b: Immunhistologische Darstellung von Antigenen, Antikörpern, Immunkomplexen, Antibasalmembranantikörpern, Komplementfaktoren und Fibrin(-ogen) bei glomerulären Erkrankungen. Differenzierung einer Immunkomplexnephritis von einer Antibasalmembrannephritis.

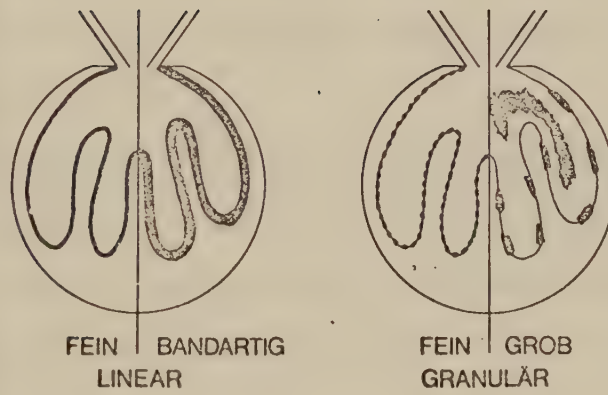
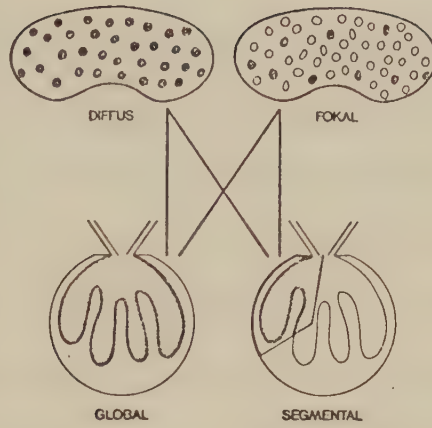


Abb. 3c: Art und Anordnung von intraglomerulären Immundepots im immunhistologischen Präparat.

C. Eigene Untersuchungen

I. Akute glomeruläre Erkrankungen

1. Akute postinfektiöse GN (AEGN)

Die AEGN nach Streptokokkeninfektionen ist die am besten bekannte akute GN-Form. Ihr Auftreten hat in den letzten Jahren deutlich abgenommen. Ein Grund hierfür könnte in dem heute frühzeitig erfolgenden Einsatz von Antibiotika bei Infektionen des Nasen-Rachenraumes liegen. Die Ursache der AEGN bleibt heute hinsichtlich der Erregeridentifizierung in den meisten Fällen unbekannt und selten wird die AEGN bei Staphylokokken-, Pneumokokkeninfektionen sowie bei Masern, Mononukleose, Mumps oder bei Malaria beobachtet.

Zusammenfassung der histologischen Befunde:

Intrakapilläre Ansammlung polymorphkerniger Leukozyten, Verbreiterung des Mesangiums und Proliferation der Mesangiumzellen.

Eigene Ergebnisse

Klinik (Abb. 4 a)

Es wurde bei 3 Männern in einem Alter von 15, 17 und 29 Jahren eine AEGN diagnostiziert. Zwei von ihnen hatten wenige Tage vorausgehend uncharakteristische Infekte der oberen Atemwege gezeigt. Als erste Symptome fielen einmal eine periphere Ödembildung, einmal eine Makrohämaturie und je einmal Lidödeme und ein zunehmendes Nachlassen der Leistungsfähigkeit auf. Die Befunde zur Zeit der Nierenbiopsie zeigten zweimal eine arterielle Hypertonie, einmal ein nephrotisches Syndrom,

dreimal eine Mikro- und einmal eine Makrohämaturie sowie einmal eine Proteinurie bis zu 1,5 g Eiweiß/l. Zweimal war die Nierenfunktion mässiggradig eingeschränkt (Kreatinin 1,6 und 1,5 mg %), einmal bestand eine passagere Niereninsuffizienz (Kreatinin maximal 5,6 mg %). Leichtes Fieber hatte ein Patient. Die BKS war zweimal erhöht, eine Leukozytose oder Anämie bestanden in keinem Falle. Zweimal war C 3 im Serum erniedrigt, der ASL - Titer in keinem Falle pathologisch. Der Verlauf zeigte innerhalb von 14 Tagen bei allen 3 Patienten ein Abklingen der akuten Symptomatik. Danach restierte in dem Falle mit initialem nephrotischen Syndrom noch eine leichtgradige Proteinurie. In 3 Fällen persistierte eine Mikrohämaturie. Der bei 2 Patienten initial erniedrigte Faktor C 3 normalisierte sich. Der Fall mit einem initialen Kreatininanstieg auf 5,6 mg % zur Zeit der Biopsie und einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion bis zu einem Kreatininwert von 9,9 mg % zeigte im Verlauf von 15 Tagen eine vollständige Erholung der Nierenfunktion (Kreatinin 1,1 mg %) mit restierender Mikrohämaturie. Die Kontrolluntersuchungen nach 7 bzw. 12 Monaten zeigten bei dem Patienten SCH. und Til. ausser einer isolierten Mikrohämaturie keine weiteren pathologischen Befunde.

	SCH. ♂ 15 J.	TKL. ♂ 17 J.	WEI. ♂ 29 J.
art. Hypertonie	+	-	+
nephrot. Syndrom	+	-	-
Mikrohämaturie	+	+	+
Makrohämaturie	-	+	+
Proteinurie	+	+	-
Kreatinin i. S. (mg %)	1,6	1,5	5,6
Glomerulusfiltrat (ml/min.)	60	83	-
Cholesterin (mg %)	350	200	202
Triglyzeride (mg %)	152	132	263
Ges. EW (g %)	4,5	6,9	7,0
α_2 - Globulin rel. %	16,0	9,0	10,0
BKS (n. Westergreen)	22/35	12/27	53/96
Leukozyten (μ l)	6800	6900	6500
Thrombozyten (μ l)	250000	160000	315000
Hämoglobin (g %)	14,1	13,8	13,5
C ₃ (mg %)	40	<10	110
AST < 200	+	+	+
vorausgegangener Infekt	+	+	-
beobachteter Verlauf (Monate)	4	13	13

Abb. 4a: Klinische Befunde bei 3 Patienten mit akuter postinfektiöser GN z.Zt. der Nierenbiopsie.

<u>Ablagerungen</u>			
<u>glomerulär</u>	Sch.	Til.	Wei.
Ig G	+	+	+
Ig M		(+)	
C ₃	+	+	+
Fibrinogen		+	
<u>Lokalisation der Ablagerungen</u>			
endokapillär	+		+
endokapillär u. mesangial		+	
<u>Ablagerungstyp</u>			
granulär	+	+	+

Abb. 4b: Immunhistologie bei 3 Patienten mit akuter postinfektiöser GN.



Abb. 4b/A



Abb. 4b/B



Abb. 4b/C

Abb. 4b/A : Globale fein- und grobgranuläre Depots endokapillär und mesangial in einem Glomerulus bei AEGN (IF, Anti- IgG, x 250)(Nr. 901).

Abb. 4b/B : Feingranuläre und schmale bandartige Depots von Komplement in einem Glomerulus bei AEGN (IF, Anti- C3, x 300)(Nr. 162).

Abb. 4b/C : Granuläre und bandartige Depots von IgG bei AEGN (IF, Anti- IgG, x 300)(Nr. 163).

Immunhistologische Befunde (Abb. 4 b, 4 b/A, 4 b/B, 4 b/C)

Es wurden 3 Patienten immunhistologisch untersucht. Zweimal waren rein endokapilläre und einmal mesangio-
kapilläre Ablagerungen zur Darstellung gekommen. Nach dem granulären Ablagerungstyp handelte es sich somit um eine Immunkomplexnephritis. Während IgG dreimal mit dem Faktor C 3 zusammen abgelagert war, wurden nur einmal in diskreter Form IgM und einmal beim gleichen Patienten endokapillär diskret ausgeprägt Fibrin(ogen) identifiziert. IgA, IgD und die C - Faktoren C1q und C 4 fanden sich nicht. Die bei dem Patienten Ti. nach 6 Monaten vorgenommenen Kontrollbiopsie ergab unverändert granuläre Ablagerungen von IgG und C 3 mesangiokapillär, im immunhistologischen Befund hatte sich die exsudative Komponente zurückgebildet, die Mesangiumzellen waren proliferiert, die Matrix des Mesangiums verbreitert.

Diskussion

Wie unsere Fälle zeigen, tritt die AEGN zum Teil im Verlaufe uncharakteristischer Infekte als nephritisches Syndrom in Erscheinung und klingt nach kurzer Zeit wieder vollständig ab. Wir verzeichneten einen passageren mehr oder weniger starken Kreatininanstieg. Unsere immunhistologischen Untersuchungen zeigten eine Immunkomplexnephritis, die Ähnlichkeiten mit der experimentellen akuten Serumkrankheit nach einmaliger Injektion von Rinderalbumin (189) zeigte.

In Übereinstimmung mit anderen Autoren (405) haben wir endokapilläre Ablagerungen überwiegend vom Typ IgG und C 3 gefunden. Bei den teilweise grob granulären Ablagerungen handelte es sich wahrscheinlich um die elektronenoptisch darstellbaren sogenannten subepithelialen Humps, die sich nach Untersuchungen anderer Autoren nach etwa 6 Wochen wieder zurückbilden (531). Zusätzlich fanden wir bei 1 Patienten intramesangial diskrete Ablagerungen von IgG und C 3. Gegenüber den IgG-Ablagerungen waren die von IgM unbedeutend. Das Fehlen von C1q - und - C4 - Ablagerungen weist in unseren Fällen auf eine Aktivierung des Komplementsystems auf alternativem Wege hin, da wir C 3 - Ablagerungen in allen 3 Fällen identifiziert haben. Die von anderen Autoren gesehenen strichförmigen linearen Ablagerungsmuster oder deutlichen mesangialen Depots sahen wir nicht (166. 171. 465. 486). Der endokapilläre Nachweis von Fibrinogen im Falle 1 korrelierte nicht mit dem Schweregrad des klinischen Bildes (Patient Til.). Ein anderer Patient mit dem Kreatininanstieg auf 5,6 mg % hatte keine Fibrinogenablagerungen. Die AEGN zeigte in unseren Fällen zwar eine Remission der Nierenfunktionsstörung, jedoch resistierte bei immerhin 3 Patienten noch nach 7 bis 12 Monaten ein pathologischer Urinbefund, und in einer Kontrollbiopsie ein halbes Jahr später bei einem Patienten lagen noch immer IgG - und C 3 - Ablagerungen vor.

Der günstige Verlauf unserer Patienten stimmt mit den am besten dokumentierten Langzeitbeobachtungen von BALDWIN (24) überein, der in den ersten 6 Monaten in 7 % seiner Fälle von AEGN eine terminale Niereninsuffizienz sah. Unsere Kontrollbiopsie zeigt histologisch eine mesangioproliferative GN. Ob es sich hierbei um den von BOHLE (67) in einem Teil der Fälle zu erwartenden Übergang in eine der mesangioproliferativen GN - Formen handelt, kann erst der weitere Verlauf entscheiden. (Abb. 5). Unsere immunhistologischen Daten zeigten weiterhin, dass die AEGN als Immunkomplexkrankheit vorwiegend Immunkomplexe vom Typ IgG in endokapillärer Position gezeigt hat, die zu keiner wesentlichen histologisch fassbaren Basalmembranschädigung geführt haben. Die IK penetrieren zum Teil die Basalmembran und lagern sich zu grob granulären Depots im perimembranösen Bereich ab. Der immunologische Prozess spielte sich in unseren Fällen ganz überwiegend basalmembranständig ab und führte nur zu diskreten IK- und C - Ablagerungen im Mesangium.

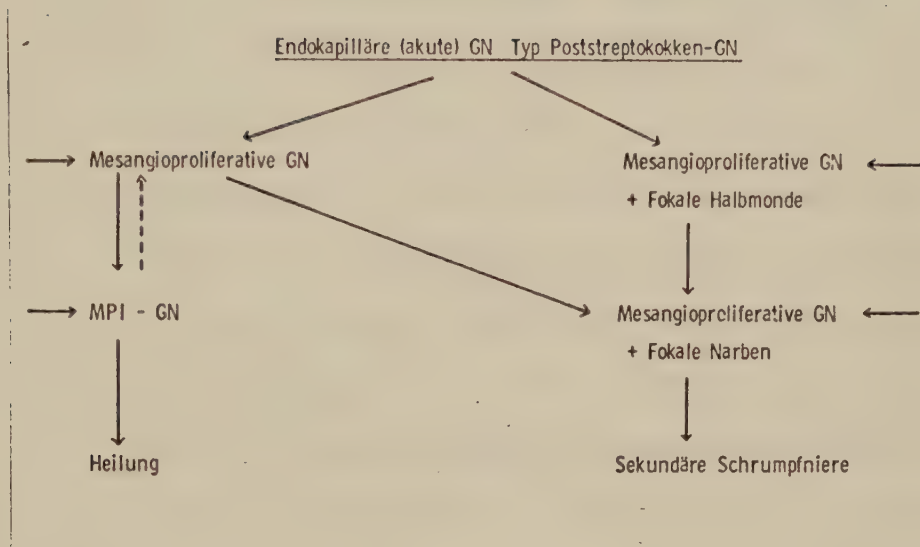


Abb. 5: Mögliche Verläufe der AEGN mit Übergängen in verschiedene proliferative GN - Formen, Ausheilung oder sekundärer Schrumpfnierenbildung.
(nach Bohle 1976)

2. Idiopathische rapid - progressive Glomerulonephritis (RPG)

Synonyma: Maligne GN (225).

Extrakapilläre GN (376).

Diffuse endo- und extrakapilläre GN (269)

Intra- und extrakapilläre GN (467).

FAHR und VOLLHARD (161) sowie ELLIS (156) sahen bei Patienten mit Morbus Brightii einen ungünstigen Verlauf, wenn histologisch eine diffuse Halbmondbildung vorlag. Früh- und Kontrollbiopsien haben in den vergangenen Jahren gezeigt, dass der histologische Begriff der Halbmondbildung nicht gleichzusetzen ist mit einem akuten oder perakuten klinischen Krankheitsbild (94. 125. 197. 211. 236. 225. 284. 314. 360. 392. 124. 441. 444. 455. 511). Zahlreiche Glomerulopathien können fakultativ zusätzlich Halbmondbildungen zeigen (Abb. 6), ohne dass ein akutes klinisches Krankheitsbild oder ein perakuter Verlauf anamnestisch zu eruieren ist (197). Der einzige Rückschluss aus einer Halbmondbildung ist dahingehend erlaubt, dass bei derartigen Glomerulonephritiden eine ungünstige Prognose zu stellen ist (443). Die idiopathische RPG und die mesangioproliferative mit fokalen Halbmonden sind die beiden einzigen GN-Formen (Abb. 6), zu deren morphologischen Definition obligat Halbmondbildungen (HBM) zählen (67). Die idiopathische RPG definieren wir in Übereinstimmung mit BOHLE (67), BACANI (21) und GLASSOCK (197) folgendermassen. In wenigen Wochen bis Monaten entwickelt sich eine Niereninsuffizienz, histologisch bestehen in mehr

I. OBLIGAT

idiopathische rapid - progressive GN

mesangioproliferative GN mit fokaler HBM - Bildung (in $< 50\%$ der Glomeruli)

II. FAKULTATIV

1. Goodpasture - Syndrom

2. Systemerkrankungen mit renaler Manifestation

Lupus Erythematoses

Wegener'sche Granulomatose

Periarteriitis nodosa

Purpura Schönlein - Henoch

Bakterielle Endocarditis

3. Verschiedene Glomerulonephritisformen

akute postinfektiöse GN

membrano - proliferative GN

perimembranöse GN

fokal - segmental - sklerosierende GN

4. Nierentransplantate

Abb. 6 : Erkrankungen, die mit glomerulären Halbmondbildungen obligat oder fakultativ einhergehen.

als 50 % der Glomeruli Halbmonde, immunhistologisch liegt meistens eine Immunkomplexnephritis vor und in seltenen Ausnahmefällen eine Antibasalmembrannephritis. Systemerkrankungen bestehen nicht und eine membranoproliferative sowie perimembranöse GN wurden ausgeschlossen.

Zusammenfassung der histologischen Befunde

Die glomeruläre Basalmembran zeigt zum Teil eine Fältelung oder eine geringfügige uncharakteristische segmentale Verbreiterung. Die Kapillarschlingen sind zum Teil kollabiert oder komprimiert durch eine ausgedehnte Epithelproliferation im Bowman'schen Raum in mehr als 50 % der Glomeruli. Diese als Halbmonde definierten Proliferationen sind teils zirkulär, teils sichelartig angelegt, sie setzen sich entweder ganz aus Epithelzellen zusammen (epitheliale Halbmonde) oder sie sind von Kollagenfasern durchsetzt (fibrozelluläre Halbmonde) sowie zum Teil vollständig vernarbt (fibröse Halbmonde). In weniger alterierten Glomeruli bestehen Synechien zwischen Kapillarschlingen und Bowman'scher Kapsel. In allen Fällen ist das Interstitium von Rundzellen sekundär infiltriert und fibrosiert. Das Mesangium ist in allen Fällen nur mässig verbreitert und zeigt eine nur geringfügige Zellproliferation.

Eigene Ergebnisse

Klinik (Abb. 7)

Wir sahen eine RPG bei 6 Patienten (5 Männer, 1 Frau) in einem mittleren Lebensalter von 35,6 Jahren (Minimum 17, Maximum 53 Jahre). Als Vorerkrankung gaben 2 Patienten rezidivierende Pyodermien und 1 Patient eine Tonsillektomie wegen einer rezidivierenden Angina tonsillaris an. Bei keinem Patienten waren andere wesentliche Organerkrankungen zu eruieren. Die 6 Patienten erkrankten aus mehr oder weniger völligem Wohlbefinden mit Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Ziehen in der Nierenregion und schnell zunehmender Reduktion des Allgemeinzustandes. In der Abb. 7 sind die wesentlichen klinischen Befunde zusammengestellt. Ausgeschlossen haben wir Systemerkrankungen. Ein nephrotisches Syndrom wurde zweimal, eine Makrohämaturie einmal, eine Mikrohämaturie und Proteinurie viermal beobachtet. Die in 3 Fällen aufgetretene arterielle Hypertonie war mittelstark ausgeprägt mit einem Fundus hypertonicus II - III, sie liess sich medikamentös gut einstellen. Bei der Erstuntersuchung hatte kein Patient eine deutliche Anämie, 3 Patienten hatten eine Leukozytose und eine massive Beschleunigung der Blutsenkungsgeschwindigkeit. Pulmonale Infiltrationen sowie eine Hepatosplenomegalie bestanden in keinem Falle. Eine Behandlung mit Zytostatika oder Corticoiden sowie eine bilaterale Nephrektomie erfolgte nicht. Die 6 Patienten entwickelten im Verlauf von 3 - 24 Wochen eine terminale Niereninsuffizienz.

	GP (n = 3)	RPG (n = 6)
passagere Niereninsuffizienz	0	0
terminale Niereninsuffizienz	3	6
nephrotisches Syndrom	0	2
Makrohämaturie	3	1
arterielle Hypertonie	1	3
erhebliche Anämie	3	0
Leukozytose	1	3
massive BSG - Erhöhung	0	3
Lungenstauung	0	3
Lungeninfiltrate	3	0
Ödeme	0	3
Männer	3	5

Abb. 7: Klinische Befunde bei Goodpasture - Syndrom (n = 3) und idiopathischer rapid - progressiver GN (n = 6).

Auffallend dabei war, dass sich die Patienten nach Erreichen der terminalen Niereninsuffizienz schnell wieder erholten und komplikationslos dialysiert werden konnten.

Immunhistologische Befunde (Abb. 8, 11/A - E)

4 Fälle haben wir immunhistologisch untersucht.

Das Ablagerungsmuster war durchweg granulär. Am stärksten war IgG abgelagert und zwar ganz überwiegend endokapillär und nur mässig stark intramesangial. Die Ablagerungsstärke nach folgten dann Depots von Komplementfaktor C 3, der zweimal ebenso stark abgelagert war wie IgG, im Unterschied zu IgG aber gleich stark intramesangial und endokapillär. In 3 Fällen haben wir zusätzlich die Komplementfaktoren-C1q und einmal zusätzlich Komplementfaktor-C 4 identifiziert. Gegenüber den IgG- und C 3 - Ablagerungen standen IgM und IgA - Depots weit zurück, sie wurden jeweils unregelmässig granulär diskret verteilt gefunden, obwohl dass eine bevorzugte Lokalisation mesangial oder endokapillär bestand. Ausgeprägtester immunhistologischer Befund war die Fibrinogenablagerung mit ganz überwiegender Lokalisation im Bowman'schen Raum und nur vereinzelt mässig stark ausgeprägt endokapillär. Fibrinogen war sowohl in den Halbmonden als auch um die Halbmonde herum zu identifizieren. Im übrigen lagen keine Immundepots oder Ablagerungen von Komplementfaktoren im Bowman'schen Raum vor, ebenso wenig im Interstitium oder in den interstitiellen Gefäßen.

		Ka.	Hy.	Zo.	Kl.	Ko.	Su.	Li.
Goodpasture - Syndrom		+	+	+	-	-	-	-
<u>Endokapillär</u>								
IgG	linear	+++	+++	+++	-	-	-	-
	granulär	-	-	-	+++	+++	+++	+++
IgM	granulär	+	-	-	++	+	-	++
IgA	"	-	-	-	+	-	+	+
IgD	"	-	-	-	+	-	-	-
C _{1q}	"	-	-	-	+	-	+	+
C ₃	"	+++	+++	++	+++	++	+++	++
C ₄	"	-	-	-	+	-	+	+
Fibrinogen		(+)	(+)	(+)	+	++	++	++
<u>Mesangial - Granulär</u>								
IgG		+	(+)	+	++	+	++	++
IgM		+	-	-	+	+	-	+
IgA		-	-	-	+	-	+	+
IgD		-	-	-	+	-	-	-
C _{1q}		-	-	-	+	-	+	+
C ₃		+	+	(+)	+++	+	+	++
C ₄		-	-	-	+	-	+	+
Fibrinogen		-	-	-	-	-	-	-
Fibrinogen im BMiR		+++	++	++	++	+	+	+
Ablagerungen: (+) diskret								
+ deutlich								
++ mittelstark								
+++ stark								

Abb. 8: Immunhistologie bei 3 Patienten mit Goodpasture - Syndrom und 4 Patienten mit idiopathischer rapid - progressiver GN.

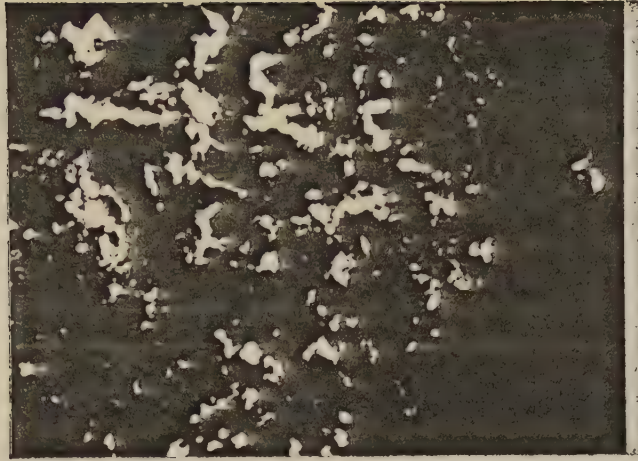


Abb. 8/A: Granuläre endokapilläre und mesangiale Ablagerungen von IgG bei RPG. Keine Kompression der glomerulären Kapillarschlingen (IF, Anti - IgG, x 300) (Nr.928).

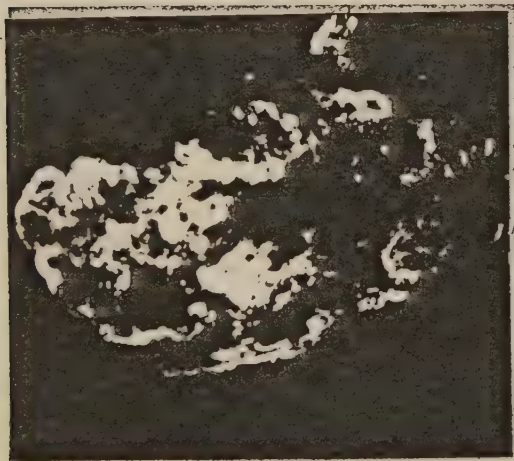


Abb. 8/B: Schollige Depots von Fibrin(ogen) im Bereiche eines Halbmondes und granuläre Depots im Bereiche einiger glomerulärer Kapillarschlingen bei RPG (IF, Anti - Fibrin(ogen), x 300)(Nr. 1684).

Die Inkubation von Kryostatschnitten (Rattennieren) mit Serum dieser Patienten brachte keine positiven Fluoreszenzbefunde wie beim Goodpasture - Syndrom.

Diskussion

Die RPG ist eine Erkrankung, deren Prognose als äusserst ungünstig einzustufen ist. Der in jüngster Zeit zunehmende Einsatz der Plasmapherese in Kombination mit einer Zytostase (299) in der Frühphase der Erkrankung verspricht nach den ersten vorliegenden Ergebnissen eine günstigere Prognose. Voraussetzung für den Einsatz dieser eingreifenden Therapiemassnahmen für deren Erfolgskontrolle ist eine klare Diagnose und Differentialdiagnose, die nur durch die integrierende Betrachtung der klinischen, serologischen, histologischen und immunhistologischen Befunde eindeutig möglich ist. Unserer Erfahrung nach liegt in der ungenügenden diagnostischen Ausschöpfung die zum Teil erhebliche Verwirrung bei der exakten Einordnung der idiopathischen RPG in die derzeitige GN - Nomenklatur begründet. Unsere 6 Fälle zeigen, dass die RPG ein schweres Krankheitsbild darstellt, das in unserem Patientengut einen Anteil von 3 % hatte und das männliche Geschlecht bevorzugte (Übereinstimmung mit: 310. 424. 66. 125. 455). Unsere Patienten erkrankten mehr oder weniger durchweg plötzlich. Uncharakteristische Infekte können vorausgehen (455. 400. 212). In unseren Fällen entwickelte sich innerhalb von Tagen bis Wochen ein Krankheitsbild, in dessen Vordergrund zunächst die erhebliche Reduktion des Allgemeinzustandes stand und dann eine

zunehmende Niereninsuffizienz für den weiteren Verlauf bestimmend war. Die Blutsenkungsgeschwindigkeit und die Leukozyten sind fakultativ erhöht gewesen und wiesen in diesen Fällen auf eine allgemeine schwere Entzündungsreaktion hin, die aber keine extrarenale Organmanifestation zeigte. Ein nephrotisches Syndrom und eine Mikrohämaturie traten selten auf. Obligat werden in Übereinstimmung mit anderen Autoren eine Proteinurie und Mikrohämaturie gefunden (67. 94. 197. 290. 392. 531). Wenn eine arterielle Hypertonie auftrat, dann war sie in unseren Fällen nicht schwerwiegend und liess sich medikamentös gut beeinflussen. Eine terminale Niereninsuffizienz entstand in allen unseren Fällen. Auffallend war, dass sich die Patienten kurze Zeit nach Beginn der regelmässigen Hämodialyse schnell wieder erholten, offensichtlich als Zeichen der abgeschlossenen Immunreaktion. In der Pathogenese der RPG spielen Immunkomplexe eine zentrale Rolle. Das Ablagerungsmuster der Immunkomplexe liess in unseren Fällen keine Differenzierung gegen die mesangioproliferative GN zu. Die Immundepots sind ganz überwiegend entlang der Basalmembran granulär abgelagert zusammen mit Komplementfaktoren. Der Immunglobulinanteil in den Immunkomplexen setzte sich in Übereinstimmung mit anderen Autoren ganz überwiegend aus IgG und nur selten aus IgM und IgA zusammen (21. 94. 197. 285. 377). Die von uns identifizierten frühen Komplementfaktoren C1q und C 4 wiesen auf eine klassische Aktivierung des Komplementsystems im Gegensatz zum Goodpasture - Syndrom hin.

Der schwerwiegendste immunhistologische Befund bei der RPG war die ausgedehnte Ablagerung von Fibrinogen im Bowman'schen Raum und zwar in und um die Halbmonde herum. Wahrscheinlich stellt das Fibrinogen den wesentlichen Trigger für die Epithelproliferation dar (480. 249. 359. 377. 511). Fibrinogen wurde in Rupturstellen der Basalmembran gesehen, so dass es möglicherweise durch Basalmembranlücken hindurch in den Bowman'schen Raum gelangt (453). Ausserdem haben wir in Übereinstimmung mit anderen Arbeitsgruppen Fibrinogenablagerungen in mässig starker Ausprägung endokapillär identifiziert, nicht hingegen im Mesangium (197. 314. 377). Ungeklärt bleibt, warum bei der RPG keine Immunkomplexe oder Komplementfaktoren im Bowman'schen Raum nachzuweisen sind. Ebenso unklar blieb uns, warum das Mesangium auffallend geringfügig in den Prozess mit einbezogen war. Eine Erklärung hierfür wäre das schnelle Tempo des Entzündungsprozesses, der im übertragenen Sinne dem Mesangium nur ungenügend Zeit zur Mitreaktion liess. Alle Glomeruli waren von der IK - induzierten Immunreaktion gleichermassen betroffen. In weniger destruierten Glomeruli sind die Schlingenlumina zum Teil noch weitgehend intakt gewesen. Mit dem Wachstum der Halbmonde wurden diese jedoch zunehmend komprimiert und damit minderdurchblutet (Übereinstimmung mit: 375. 511). Während initial die Basalmembranalteration bei der RPG im Vordergrund steht, entscheidet schliesslich die zunehmende Halbmondbildung das Schicksal des Glomerulus durch Kompression des gesamten Schlingenkonvolutes (21. 211. 235. 284. 290. 314. 359. 360. 375. 401).

Unsere Befunde fassen wir dahingehend zusammen, dass die RPG unter einem schweren klinischen Krankheitsbild zu einer schnellen Schrumpfnierenbildung geführt hat. Unsere immunhistologischen Befunde zeigten intrarenal einen diffusen Entzündungsprozess an, der offensichtlich durch hochtoxische Immunkomplexe induziert wurde und zur Destruktion der glomerulären Basalmembran geführt hat, immunhistologisch gekennzeichnet durch ausgedehnte Fibrinogenablagerungen im Bowman'schen Raum. Die Immunkomplexdepots waren begleitet von C - Faktoren, die auf eine klassische Komplementaktivierung hinwiesen.

3. Goodpasture - Syndrom (GP)

Goodpasture beschrieb 1919 ein Krankheitsbild, das durch eine Lungenblutung und ein Nierenversagen charakterisiert war (201). 1964 (148) und 1965 (421) wurden bei dieser dann als Goodpasture - Syndrom bezeichneten Erkrankung lineare Immunglobulinablagerungen an der glomerulären Basalmembran und 1965 (460) an der alveolären Basalmembran entdeckt. 1967 (286) wurden die Immunglobulinablagerungen nach ihrer Elution als Antibasalmembran-Antikörper identifiziert. Damit war bewiesen, dass es sich beim GP um eine Autoaggression gegen glomeruläre und alveoläre Basalmembran handelt (520). 1962 wurde ein experimentelles Modell des GP beschrieben durch Sensibilisierung von Versuchstieren mit heterologem und homologem Lungengewebe (452).

Zusammenfassung der histologischen Befunde:

Die Nierenpunktate zeigten in allen Fällen eine diffuse Halbmondbildung, eine diskrete Mesangiumzellproliferation, interstitielle Infiltrate sowie eine interstitielle Fibrose. Diese wesentlichen histologischen Alterationen waren weder quantitativ noch qualitativ von denen bei der RPG zu unterscheiden.

Eigene Ergebnisse

Klinik (Abb. 7, 9-11)

Ein GP wurde bei 3 Männern in einem Lebensalter von 21, 35 und 45 Jahren diagnostiziert.

2 von ihnen (KA, HY) zeigten primär eine pulmonale Symptomatik, 1 Patient primär Zeichen einer Nierenerkrankung (Abb. 9). Bei Patient KA gingen primär Infiltrationen der Lunge einher mit einer Hämoptoe, die zunächst als Tuberkulose tuberkulostatisch behandelt wurde. Die Infiltrationen bildeten sich zurück und eine erneute stationäre Untersuchung erfolgte 4 Monate später wegen einer zunehmenden Anämie, einer Makrohämaturie und Niereninsuffizienz. Patient HY. litt zunächst 1 Monat lang unter einer Dyspnoe und Husten (keine Hämoptoe), dann entwickelten sich Lungeninfiltrate und einen weiteren Monat später eine terminale Niereninsuffizienz (klinischer Verlauf siehe Abb. 11). Bei Patient Z. wurde primär ein Kreatininanstieg auf 2 mg % zum Anlass einer stationären Untersuchung genommen, eine Mikrohämaturie war 16 Monate vorher diagnostiziert worden. Innerhalb von 1 Monat entwickelte sich bei 2 Patienten (KA, HY) eine terminale Niereninsuffizienz. Bei Z. blieb die Niereninsuffizienz kompensiert, hingegen nahmen die Lungeninfiltrationen rapide zu, es kam zum Exitus letalis im Lungenversagen unter dem Zeichen eines schweren hämorrhagischen Lungenödems 1 Monat nach Feststellung eines Kreatininwertes von 2 mg %. Zur Zeit der Nierenbiopsie hatten alle 3 Patienten eine Mikrohämaturie, ein nephrotisches Syndrom bestand zu dieser Zeit bei keinem Patienten. Röntgenologisch waren die Nieren zur Zeit der Nierenbiopsie in allen Fällen vergrößert.

I	Symptomatik	KA	HY	ZO x1
		Beginn der Symptomatik		
		x2	x2	x3
	Dyspnoe	-	7	< 1
	Husten	-	7	-
	Hämoptye	4	-	1
	Lungeninfiltrate	4	6	< 1
	Anämie	3	< 1	1
	Proteinurie	3	1	1
	Mikrohämaturie	3	1	17
	Makrohämaturie	3	1	-
	N. S.	-	-	-
	Art. RR ↑	-	-	< 1
	Kreatinin > 2,0	1	1	2
II	Nephrektomie (Monate nach Dialysebeginn)	3	< 1	-
III	Transplantation (Monate nach Dialysebeginn)	-	20	-

x1 Todesursache : Lungenversagen bei komp. Niereninsuffizienz

x2 Beginn der Symptomatik vor der Dialyse (Monate)

x3 Beginn der Symptomatik vor dem Tode (Monate)

Abb. 9: Initialsymptome bei 3 Patienten mit Goodpasture - Syndrom.

	KA	HY	ZO
Kreatinin i. S. (mg %)	11,0	2,4	2,4
B S G (n. Westergreen)	22/48	78/113	50/110
Leukozyten / μ l	8800	19000	5100
Hämoglobin (g %)	8,4	12,7	8,7
Thrombozyten / μ l	316000	180000	130000
Hämostasestörung	-	-	-
SGOT IE/ml	4	11	11
SGPT IE/ml	8	3	4
LDH IE/ml	160	271	335
BZ (mg %)	90	105	100
Cholesterin (mg %)	340	191	270
Triglyzeride (mg %)	161	183	183
Ges. EW (g %)	5,8	6,6	4,0
α_2 - Globulin (rel. %)	10	16,7	17,0
AST	< 200	< 200	< 200
BSM-AK i. S.	+	+	-
Ig A i. S. (mg %)	105	188	81
Ig G i. S. (mg %)	80	147	99
Ig M i. S. (mg %)	191	220	58
C ₃ i. S. (mg %)	98	214	-
EW i. Urin (g/l)	8,0	1,0	8,0
Siderophagen i. Sputum	+	+	-

Abb.10: Labordaten z.Zt. der Nierenbiopsie bei 3 Patienten mit Goodpasture - Syndrom.

Datum	Hb (g %)	Leuko (μ l)	Kreatinin (mg %)	BSG	EW i. U. (g/l)	Lungen- infiltrate	Diurese / 24 h	Therapie
27.6.1977	12,7	15000	2,4	78/113	0,1	+	> 1000ml	
4.7.	10,9	16380	5,0	150/85	9,0	+	-	
7.7.	10,5	23100	9,6	190/90	3,0	+	950ml	
11.7.	9,8	19600	10,5	110/150	2,5	+	400ml	Hämodialyse
12.7.	8,7	22400	11,4	-	-	-	250ml	
14.7.	7,2	25600	13,7	98/150	-	-	0	
20.7.	6,0	14200	13,2	-	-	-	-	bil. Nephrektomie
2.3.1979	6,5	8000	11,1	-	-	-	-	Transplantation
20.3.	8,0	15000	12,2	-	-	-	-	Transplantektomie

**Abb.11: Klinischer Verlauf bei Goodpasture - Syndrom.
(Pat. HY.)**

Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz und erheblichen Anämie innerhalb eines Jahres. Mit Beginn der chronischen Hämodialyse und nach bilateraler Nephrektomie kein Rezidiv der Lungeninfiltrate. Kein Rezidiv des GP im Nierentransplantat.

Die wesentlichen Laborbefunde zur Zeit der Nierenbiopsie sind in Abb. 10 zusammengestellt. Die Patienten HY. und K. wurden bilateral nephrektomiert 1-4 Monate nach Dialysebeginn. Die Lungeninfiltrationen bildeten sich innerhalb weniger Wochen nach der bilateralen Nephrektomie vollständig zurück und traten auch im weiteren Verlauf nicht mehr auf. Ebenso waren die bei beiden Patienten initial zytologisch mehrfach gefundenen Siderophagen im Sputum nicht mehr nachweisbar. Des weiteren konnten die initial bei HY. und KA. diagnostizierten Antibasalmembran-Antikörper im Serum 1 Jahr nach der Nephrektomie nicht mehr nachgewiesen werden.

Eine 20 Monate nach Beginn der Hämodialyse durchgeführte Nierentransplantation bei Patient HY. führte zur akuten Abstossung des HLA-identischen Transplantates.

Immunhistologische Befunde (Abb. 8, 11/A-D)

Einheitlich zeigten die 3 Fälle eine globale schleierartige Ablagerung von IgG entlang sämtlicher glomerulärer Kapillarschlingen unabhängig davon, ob diese durch die Halbmondbildung von aussen komprimiert waren. Die lineare Fluoreszenz fehlte in vernarbten Glomeruli. Wir haben das Serum der 3 Patienten mit Kryostatschnitten von Rattennieren inkubiert und konnten dabei die lineare Zeichnung an den Glomeruluskapillaren reproduzieren. Es handelte sich somit bei den 3 Patienten um eine Antibasalmembrannephritis mit Antibasalmembranantikörpern vom Typ IgG.

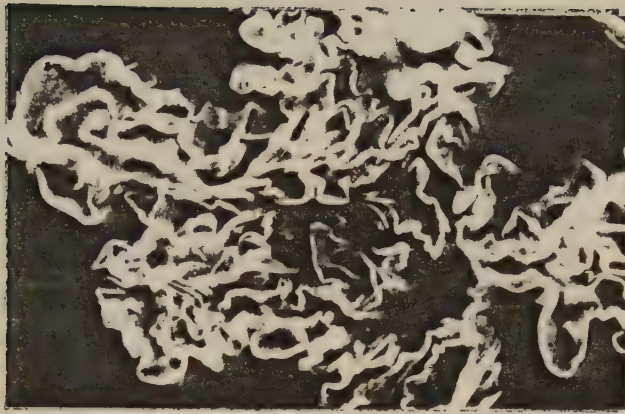


Abb.11/A: Schleierförmige feinlineare Ablagerungen von Anti - BSM - AK entlang glomerulärer Kapillarschlingen bei Goodpasture - Syndrom.
(IF, Anti - IgG, x 350)(Nr.158)

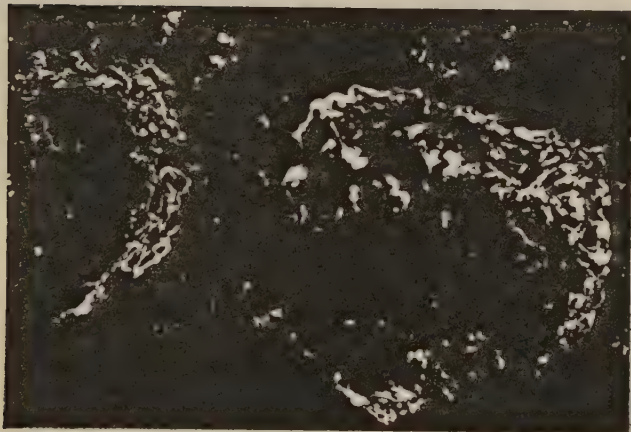


Abb.11/B: Ausgedehnte schollig- streifige Fibrin(ogen)-Ablagerungen im Bowman'schen Raum sowie granuläre Fibrin(ogen)-Depots im zentralen Anteil des glomerulären Schlingenapparates.
(IF, Anti - Fibrin(ogen), x 300)(Nr. 103)

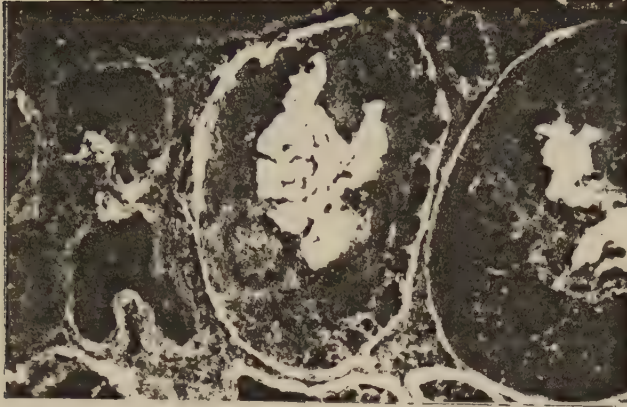


Abb. 11/C

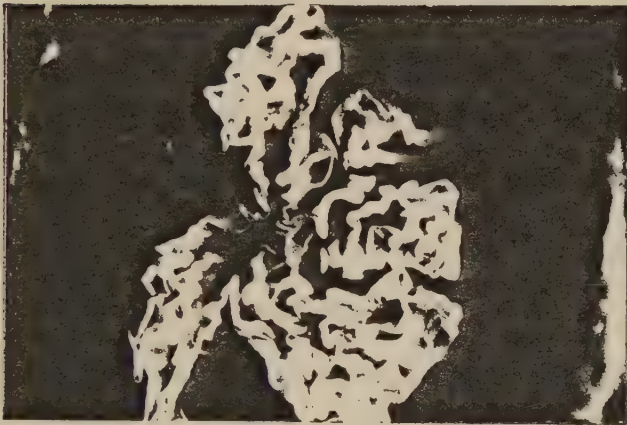


Abb. 11/D

Weitgehende Kompression der glomerulären
Kapillarschlingen bei zunehmender Halbmondbildung.
Goodpasture - Syndrom

Abb. 11/D stärkere Vergrößerung von Abb. 11/C
(IF, Anti - IgG, x 200, x 350) (Nr. 157, 201)

Bei dem verstorbenen Patienten Z. wurden ausserdem immunhistologisch Haut, Leber und Aorta untersucht, es liessen sich hier keine Immunglobulinablagerungen identifizieren. Neben IgG waren Komplementfaktor C 3 und IgM abgelagert, jedoch in keinem Falle linear sondern immer als granuläre Ablagerungsmuster. C 3 war hierbei überwiegend endokapillär deponiert. In Falle 1 fanden wir diskrete granuläre IgM - Depots endokapillär und in keinem Falle IgA, IgD, C1q und C 4. Im Vergleich zur idiopathischen RPG waren die mesangialen Ablagerungen von C 3 weniger stark ausgeprägt. Ausgedehnte Fibrinogenablagerungen lagen ebenso stark ausgeprägt wie bei der RPG im Bowman'sche Raum diffus vor und Immunglobulin- oder Komplementablagerungen wurden nicht identifiziert. Im Interstitium, an den Tubuli oder in den interstitiellen Gefäßen fanden sich keine positiven immunhistologischen Befunde. In dem entfernten Nierentransplantat von Patient HY. fanden sich keine linearen Ablagerungsmuster intraglomerulär.

Diskussion

Bei den von uns gesehenen 3 Fällen eines Goodpasture-Syndroms gehen wir von der Definition aus, dass es sich um eine Antibasalmembrannephritis mit serologisch nachweisbaren und übertragbaren Antibasalmembranantikörpern gehandelt hat, sowie nachweislich Lungenblutungen vorlagen.

Ob die Auslösung des GP bei einem unserer Patienten (KA.) mit seiner Tätigkeit als KFZ-Mechaniker und eine dadurch erfolgte Exposition mit Benzindämpfen oder flüchtigen Kohlenwasserstoffen zusammenhing, liess sich nicht sichern. Vorausgehende Infekte wurden von uns nicht beobachtet. Die pulmonale und renale Manifestation des GP verliefen in unseren Fällen nicht parallel (Übereinstimmung mit: 41. 148. 197. 289. 464) die Bevorzugung des männlichen Geschlechtes wird durch unsere Fälle bestätigt (310. 424. 66. 125. 455. 212. 314. 19). Wir sahen, dass zunächst pulmonale Befunde mit und ohne Symptomatik auftreten können, die differentialdiagnostisch leicht fehleingeschätzt werden. Flüchtige pulmonale und meistens bilaterale Infiltrate im Röntgenbild und Siderophagen im Sputum sind verdächtig auf das Vorliegen eines GP. Differentialdiagnostisch müssen hierbei vor allem eine Wegener'sche Granulomatose, eine Periarteritis nodosa oder die Purpura Schönlein-Henoch abgegrenzt werden (197). In der Phase pulmonaler Hämorrhagien bestand in unseren Fällen schon eine auffallend deutliche hypochrome Anämie unabhängig vom Grad der Niereninsuffizienz. In dieser Phase der Erkrankung zeigten alle Patienten ein schweres allgemeines klinisches Krankheitsbild. Im Gegensatz zu anderen Glomerulonephritisformen und ähnlich wie bei der idiopathischen RPG war eine arterielle Hypertonie höchstens mittelstark ausgeprägt (Übereinstimmung mit: 67. 531. 464. 197). Als obligater Urinbefund bestanden eine Proteinurie und Mikrohämaturie, fakultativ flüchtige Makrohämaturien (Übereinstimmung mit: 67. 401. 439. 460. 520).

Unsere GP - Fälle waren gekennzeichnet durch initial nicht verkleinerte Nieren, eine fehlende extrarenale und extrapulmonale Organmanifestation, eine Beschleunigung der Blutsenkungsgeschwindigkeit und das Fehlen einer Leukozytose. Eine vitale Bedrohung des Patienten bedeutete in einem unserer Fälle die pulmonale Insuffizienz, die nur limitiert in Form der maschinellen Beatmung überbrückt werden konnte im Gegensatz zu dem in 2 unserer Fälle innerhalb kurzer Zeit einsetzenden terminalen Nierenversagen.

Durch die dichte Absättigung der Basalmembran mit Antikörpern sahen wir immunhistologisch einen schleierförmigen Belag an den glomerulären Kapillarschlingen. Die Intensität der linearen Zeichnung hängt von der Menge der zirkulierenden Anti-BSM-Antikörper ab, korreliert jedoch nicht mit dem Schweregrad der renalen oder pulmonalen Manifestation (473). Ein identisches fluoreszenzoptisches Bild zeigt die alveoläre Basalmembran (37). An den Basalmembranen anderer innerer Organe ergab sich in den von uns untersuchten Fällen kein Hinweis für eine Autoaggression. Lineare glomeruläre Ablagerungen von Immunglobulinen können auch uncharakteristisch auftreten in perfundierten Nieren, in Autopsienieren, beim SLE und beim Diabetes mellitus (318. 520). Inkubiert man das Serum in solchen Fällen mit Rattennieren, entsteht keine lineare Fluoreszenz (520. 338).

Im Gegensatz zu der immer linearen Ablagerung von IgG waren in unseren Fällen andere identifizierbare Immunglobulin- oder Komplementablagerungen immer granulär deponiert (Übereinstimmung mit: 298. 338. 377. 397. 466). Wir haben dabei alleine IgM gefunden, McPAUL fand IgE in 5 von 26 Fällen (339). In unseren 3 Fällen und in etwa zwei Drittel der Fälle in der Literatur ist die lineare Ig -Ablagerung gekoppelt mit granulären, irregulär verteilten C 3 - Depots (516. 519. 466. 439. 148). C1q- und C 4- Nachweise ergaben sich in keinem unserer Fälle.

Das GP ist durch den Nachweis zirkulärer Autoantikörper gegen die glomeruläre Basalmembran gekennzeichnet, was wir in unseren Fällen durch die Inkubation von Rattennieren mit dem Serum dieser Patienten gezeigt haben. Andere Autoren haben ausserdem den Nachweis erbracht, dass sich diese kreuzreagierend auch gegen die alveoläre Basalmembran richten (520). Damit ist pathogenetisch die Kombination einer renalen und pulmonalen Erkrankung erklärt. Wie unsere Befunde zeigen, richten sich die Autoantikörper nicht gegen die tubuläre BSM und wir fanden auch keinen Hinweis für eine Anti-BSM-Reaktion im Bereich extrarenaler Blutgefäße. Die Autoantikörper gehörten in unseren Fällen zur IgG-Klasse, Subtypen von IgG wurden identifiziert (337), in seltenen Fällen wurden Autoantikörper vom Typ IgA beobachtet (360. 520. 74). Es existieren Beobachtungen dass Antibasalnephritiden auch ohne nachweisbare Lungenbeteiligung auftreten können (197).

Diesen Befund erklären die Autoren hypothetisch mit einer unterschiedlich hohen Spezifität der Autoantikörper (23. 286. 338. 466) bzw. mit der antigenen Spezifität der glomerulären Basalmembran, deren chemische Zusammensetzung sich durch den Cystin- und 3OH-Prolingehalt (22) von der anderer Organe unterscheidet (132. 473. 22). Die Entstehung der Autoantikörper ist ungewiss. Diskutiert werden eine Sensibilisierung durch kreuzreagierende Viren (521), des weiteren eine Exposition mit Benzindämpfen (274) oder flüchtigen Kohlenwasserstoff (403), wie evtl. in unserem Falle KA. Mit der Exposition durch toxische Substanzen wäre erklärbar, dass hierdurch pulmonales oder glomeruläres Antigen in die Zirkulation freigesetzt wird und zur Sensibilisierung führt. Bruchstücke glomerulärer Basalmembran wurden beim GP im Urin isoliert (339). Dass der Komplementaktivierung beim GP eine wichtige Rolle zukommt, wird durch tierexperimentelle Befunde unterstützt (473). Werden nämlich Pepsin- oder Papainfragmente von Antibasallantikörpern einem Versuchstier injiziert, fixieren sich diese zwar an der glomerulären Basalmembran, lösen jedoch keine wesentlichen morphologisch fassbaren Basalmembranalterationen aus, sie induzieren lediglich eine über 2-3 Tage andauernde Proteinurie (473). In dekomplementierten Tieren kommt es zum gleichen Versuchsergebnis (473). Die in unseren Fällen fehlende Ablagerung der frühen C-Faktoren C1q und C 4 weist auf eine alternative Aktivierung des C-Systems beim GP hin im Gegensatz zur klassischen Aktivierung bei der RPG.

Der Schweregrad des immunologischen Prozesses wurde in unseren Fällen durch die ausgedehnte Fibrinogenablagerung im Bowman'schen Raum deutlich, der histologisch den diffusen Halbmondbildungen entsprach. Der Vergleich der RPG und des GP zeigt, dass verschiedene immunologische Reaktionen die gleichen morphologischen Folgen für den Glomerulus haben können. Die histologischen Veränderungen der Glomeruli waren in unseren Fällen nicht zu differenzieren von denen bei der idiopathischen RPG. Die formale Morphogenese der Halbmondbildung infolge der basalmembranständigen Immunreaktion entspricht der bei der idiopathischen RPG (283. 512). Im Unterschied zur idiopathischen RPG ist eine Halbmondbildung bei GP nicht obligat, da von anderen Autoren auch fokale mesangioproliferative GN sowie mesangioproliferative GN mit fokalen Halbmondbildungen beschrieben wurden (464. 512).

2 von unseren Patienten wurden bilateral nephrektomiert. In engem zeitlichen Zusammenhang damit bildeten sich Lungeninfiltrationen vollständig zurück und traten auch im Verlaufszeitraum von über einem Jahr nicht erneut auf. 1 Patient verstarb ohne bilaterale Nephrektomie und ohne bestehende terminale Niereninsuffizienz im Lungenversagen. Der Effekt der bilateralen Nephrektomie beim GP ist nicht bewiesen, klinische Beobachtungen sprechen dafür (301. 304. 373. 434) und dagegen (154. 399). Der positive Effekt der bilateralen Nephrektomie wäre damit zu erklären, dass die auf unbekanntem Wege induzierte Autoantikörperbildung die glomeruläre Basalmembran attackiert.

durch die Destruktion der Basalmembran verstärkt antigenes Material freigesetzt wird (339) und damit ein Circulus vitiosus geschlossen würde, der die Autoaggression unterhält und evtl. akzeleriert. Mit der bilateralen Nephrektomie würde eine oder die wesentliche Antigenquelle eliminiert. Bei 2 der nephrektomierten Patienten waren 6 Monate später keine Antibasalmembranantikörper in der Zirkulation mehr nachweisbar. Andere Autoren sahen ein Verschwinden der Antikörper auch ohne bilaterale Nephrektomie (301. 304). Der Grund hierfür könnte darin liegen, dass in Folge einer totalen Zerstörung bzw. Vernarbung der Glomeruli kein Basalmembranmaterial mehr freigesetzt werden kann. Ein Hinweis darauf könnte der von uns beobachtete immunhistologische Befund sein, dass in vernarbten Glomeruli keine IgG-Anlagerungen mehr nachweisbar waren.

Es steht ausser Zweifel, dass eine Nierentransplantation bei noch nachweisbaren zirkulierenden Antibasalmembranantikörpern zur unmittelbaren Manifestation der Antibasalmembrannephritis im Transplantat führt (121. 140. 519). Nicht zuletzt aus diesem Grunde ist die biopsische Diagnose der Antibasalmembrannephritis und eine wiederholte Suche nach zirkulierenden Autoantikörpern wichtig (520. 197). Sind diese nicht mehr nachweisbar, kann eine Nierentransplantation erfolgen. Bei einem unserer Patienten wurde das Leichennierentransplantat akut abgestossen, ein Hinweis auf eine rekurrende Antibasalmembrannephritis ergab sich immunhistologisch nicht.

4. Maligne Nephrosklerose mit hämolytischer Anämie (pmns)
- SCHÜRMANN und MacMAHON (426) nahmen die Beobachtung von FAHR (162. 163) auf, dass eine maligne Nephrosklerose (mns) nicht nur im Verlaufe einer malignen Hypertonie sondern auch ohne diese auftreten kann und sprachen in einem solchen Falle von einer exogenen mns. In jüngster Vergangenheit griff BOHLE (70) diese Beobachtung erneut auf und prägte den Begriff der primären malignen Nephrosklerose. Um die morphologischen und klinischen Befunde miteinander zu verbinden verwendeten andere Autoren den Begriff der mikroangiopathischen hämolytischen Anämie (75. 185. 186. 296. 463. 353).

Zusammenfassung der wesentlichen histologischen Befunde im Bereich der Glomeruli

Initial Verbreiterung und Fältelung der glomerulären BSM, geringgradige Mesangiumzellproliferation und vereinzelt Fibrinthromben sowie segmentale fibrinoide Nekrosen. Im fortgeschrittenen Stadium Verbreiterung der BSM sowie Verdoppelung der BSM durch Neubildung von basalmembranartigem Material. Zwischen den Basalmembrandoppelungen zum Teil fibrinartiges Material.

Eigene Ergebnisse

Klinik (Abb. 13 u. 13)

Bei 8 Patienten (6 Frauen, 2 Männer, mittleres Lebensalter 36 Jahre) wurde eine pmns diagnostiziert. Anamnestisch gab 1 Patientin eine langjährige Einnahme von Ovulationshemmern an, ansonsten waren bei keinem Patienten ernsthafte Vorerkrankungen bekannt, insbesondere ergaben sich keine Hinweise auf eine

Patient	ANAMNESE			BEFUNDE UND VERLAUF				
	Nierenerkrkg. Hypertonie	uncharakt. Infekt	Krankheitsdauer bis Aufnahme	HUS	schwere Hypertonie	Augen Fundus	Therapie	Ausgang
H.L. 43J. ♂	+	?	2 Wo.	+	+	IV	A.H., H.D.	gest. n. 3 Mon.
I.K. 16J. ♀	+	?	6 Mon.	?	+	III	A.H., H.D., f.T.	seit 4 J. f.T., + A.H.
B.Ch. 22J. ♂	+	+	9 Mon.	+	+	III	A.H., H.D., f.T.	seit 4J. f.T., + A.H.
K.J. 36J. ♀	+	+	3 Wo.	+	+	IV	A.H., H.D., H.F.	gest. n. 8 Mon.
I.L. 45J. ♀	(+)	+	3 Wo.	+	+	IV	A.H., H.D.	gest. n. 5 Mon.
E.O. 54J. ♀	+	+	3 Wo.	+	+	III	A.H., H.D.	seit 4J. H.D.
E.R. 53J. ♀ ⁺	+	(+)	2 Wo.	+	+	III	A.H., H.D., H.F., Mi.	seit 4 Mon. H.D.
E.St. 19J. ♀	+	?	6 Wo.	?	+	IV	A.H., Mi	seit 25J. k.R.

+ = seit Jahren Ovulationshemmer - A.H. = Antihypertensiva - Mi. = Minoxidil - H.D. = Hämodialyse - H.F. = Hämofiltration -
f.T. = funktionierendes Transplantat - k.R. = kompensierte Retention - HUS = Hämolytisch urämisches Syndrom

Abb.12: Klinischer Verlauf bei 8 Patienten mit maligner Nephrosklerose und hämolytischer Anämie.

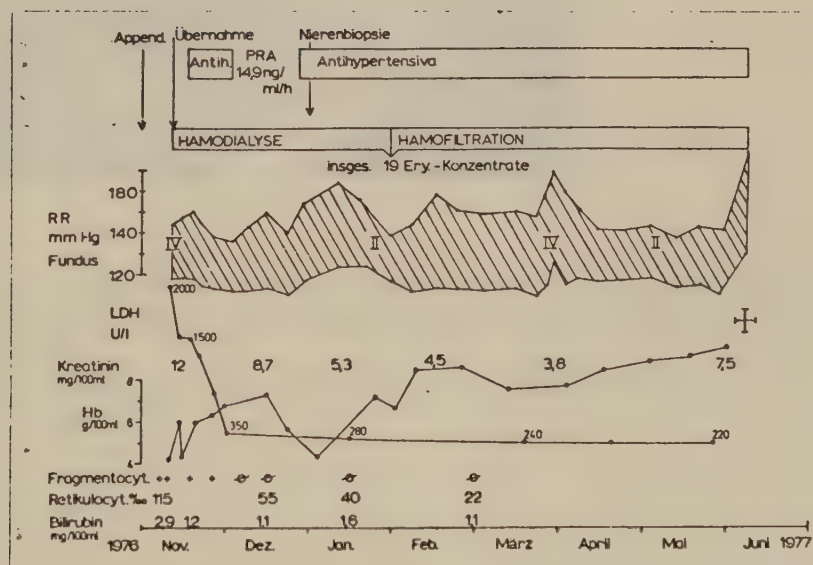


Abb.13: Klinischer Verlauf einer PMNS bei einer 36-jährigen Patientin :
Schnelle Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz
hämolytische Anämie, Fragmentozyten im peripheren Blut.
Initial Fundus hypertonicus IV ohne maligne Hypertonie.

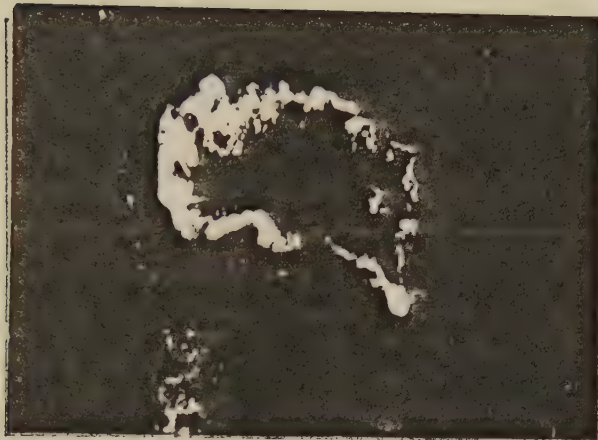


Abb. 13/A

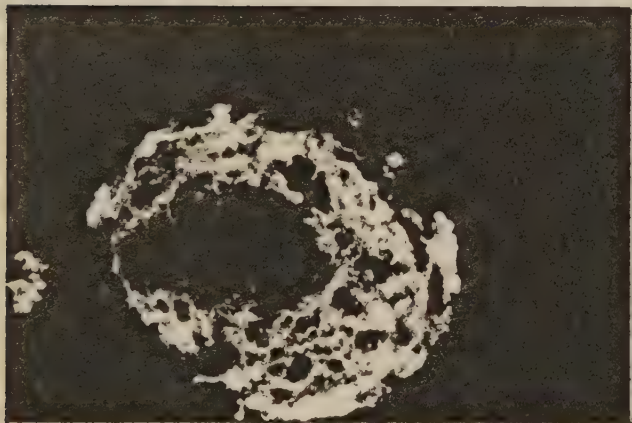


Abb. 13/B

Fibrin(ogen) in der Wand interstitieller Gefäße
bei maligner Nephrosklerose mit hämolytischer
Anämie.
(IF, Anti - Fibrin(ogen), x 300) (Nr. 347, 1750)

präexistente Nierenerkrankung oder eine präexistente arterielle Hypertonie. Bei der stationären Aufnahme fiel bei den Patienten der erhebliche reduzierte Allgemeinzustand auf. Bei 6 Patienten bestanden eine Anämie, eine Erhöhung der LDH im Serum von über 600 U/ml, eine Thrombozytenzahl von unter 100.000/ul im peripheren Blut sowie ein negativer Coombstest. Alle Patienten entwickelten im weiteren Verlauf eine schwere arterielle Hypertonie. Bei der Patientin K.J. bestanden Veränderungen des Augenhintergrundes, die einem Fundus hypertonicus III - IV entsprachen, obwohl zu diesem Zeitpunkt keine arterielle Hypertonie manifest war. 7 Patienten entwickelten in einem Zeitraum von 2 Wochen bis 9 Monaten eine terminale Niereninsuffizienz. 2 Patienten wurde eine Niere transplantiert. Die Transplantatfunktion blieb im Verlaufe von 4 Jahren gut, eine arterielle Hypertonie bestand nach der Transplantation nicht mehr. 3 Patienten verstarben 3, 5 und 8 Monate nach Beginn der Hämodialyse infolge kardiovaskulärer Komplikationen.

Immunhistologie (Abb. 14 A u. B).

Wir haben Nierengewebe von 5 Patienten untersucht. Dabei fanden sich intraglomerulär und in den interstitiellen Gefäßen keine Ablagerungen der Immunglobuline (IgG, IgM, IgA, IgD) und keine Komplementfaktoren (C 3, C 4). In den Wänden der interstitiellen Gefäße sahen wir zum Teil schollige Ablagerungen von Fibrinogen.

Diskussion

Die von uns beobachteten Patienten erkrankten aus mehr oder weniger völligem Wohlbefinden. Vorausgehende uncharakteristische Infekte wurden von einigen Patienten angegeben, bei einer Patientin entwickelte sich im Verlaufe der Erkrankung eine Lungen-Tuberkulose. In den letzten Jahren wurde von anderen Arbeitsgruppen das Auftreten einer pmns im Zusammenhang mit der Einnahme oraler Kontrazeptiva gebracht (60. 61. 76. 79. 84. 195. 469. 525). Eine unserer Patientinnen gab eine langjährige Einnahme oraler Kontrazeptiva an. Ob hier tatsächlich ein ursächlicher Zusammenhang mit der pmns besteht, muss offen bleiben. Das allgemeine klinische Bild zeigte bei unseren Patienten Ähnlichkeiten mit anderen akuten GN - Formen. Hämolysezeichen, Fragmentozyten im peripheren Blutaussstrich und erniedrigte Thrombozytenzahlen gaben einen Hinweis auf das Vorliegen einer pmns. 7 unserer 8 Patienten wurden terminal niereninsuffizient. BOHLE sah in 86 % der Fälle eine Oligoanurie, MOREL-MAROGER in 6 von 20 Fällen. In der Frühphase der Erkrankung ist eine maligne Hypertonie kein obligater Befund, ausserdem besteht in der Regel anamnestisch keine arterielle Hypertonie, wie unsere Fälle und die anderer Arbeitsgruppen gezeigt haben (71. 174. 186. 316). Im Verlaufe der zunehmenden Niereninsuffizienz entwickelten unsere Patienten eine schwere und zum Teil maligne arterielle Hypertonie. Die bei einer unserer Patientinnen schon vor der Manifestation einer schweren arteriellen Hypertonie vorhandenen schweren Augenfundusveränderungen wurden bislang selten beobachtet (353).

Ob hierin ein Hinweis auf eine extrarenale Organmanifestation zu sehen ist, kann ohne morphologische Untersuchung der Augengefäße nicht entschieden werden.

In Übereinstimmung mit MOREL-MAROGÉ (353) haben wir keine Immunkomplexe intraglomerulär identifiziert. BOHLE (71) sah intraglomerulär in 2 von 21 Fällen isoliert IgG, IgM und IgA und in 4 von 21 Fällen IgM intraglomerulär und in den interstitiellen Gefäßwänden, wobei die Ablagerungen jeweils nur diskret ausgeprägt waren. Komplementfaktoren fanden wir ebenfalls nicht, andere Autoren sahen diskrete Ablagerungen von C 3 und IgM (353). Die von uns und anderen gefundenen Fibrinogenablagerungen in interstitiellen Gefäßen und weniger stark ausgeprägt intraglomerulär weisen auf eine chronisch stimulierte intravasculäre Gerinnung hin (71. 353. 272).

Die pmns stellte sich uns als ein prognostisch ungünstiges Krankheitsbild dar, das mit einer Alteration der interstitiellen Gefäße und der Glomeruli einhergegangen ist, für deren Entstehung nach unseren Befunden zumindest keine humoralen Immunphänomene eindeutig verantwortlich gemacht werden können. Experimentelle Untersuchungen haben bislang keine ausreichende Erklärung der Pathogenese erbracht (61. 195. 396. 517). Bemerkenswert ist, dass bislang bei den von uns transplantierten 3 Patienten kein Rezidiv des hämolytisch-urämischen Syndroms aufgetreten ist (Übereinstimmung mit: 71. 153. 353).

II. Chronische glomeruläre Erkrankungen

1. Nomenklatur der proliferativen GN-Formen (Abb. 15)

Die proliferativen GN-Formen (Abb. 15) stellen die grösste GN - Gruppe dar, gleichzeitig sind sie aber auch so inhomogen wie keine andere GN - Form.

Histologische Basis ist eine Alteration des Mesangium

Diese Veränderungen können so diskret ausgeprägt

sein, dass man sie ohne Kenntnis des klinischen

und/oder immunhistologischen Befundes auch als

Normalbefund einordnen könnte, es sei denn quantita-

tative histomorphometrische Untersuchungen werden

durchgeführt (498). Diese als minimal proliferierende

interkapilläre Glomerulonephritis bezeichnete Gruppe

kann nach dem klinischen Befund weiter unterteilt

werden und zwar danach, ob ein nephrotisches Syndrom

vorliegt oder nicht. Im positiven Falle entspricht

diese Form in der Regel der minimal-change-GN-

(Synonym: Lipidnephrose). Bestehen neben der

Proliferation der Mesangiumzellen zusätzlich fokale

glomeruläre Narben oder fokale Halbmonde, können

damit nach BOHLE zwei weitere Untergruppen der MG

abgeteilt werden: die mesangioproliferative GN mit

fokalen Narben (MGN) und die mesangioproliferative

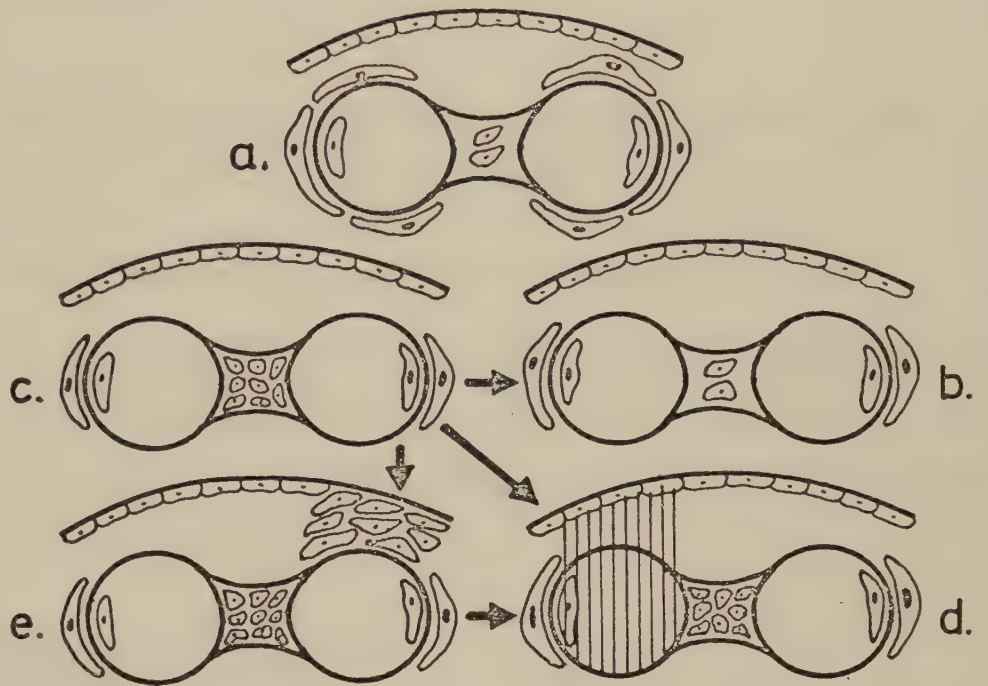
GN mit fokaler Halbmondbildung (FHBM). Nach BOHLE

können die verschiedenen MG-Formen ausser der Lipoid-

nephrose (MPI-M) ineinander übergehen, ebenso geht

ein ungewisser Teil dieser Glomerulonephritisgruppe

aus der akuten postinfektiösen GN hervor (Abb. 5).



Varianten der mesangio-proliferativen GN :

- a. minimal-change-GN
- b. minimal-proliferierende interkapilläre GN
- c. mesangio-proliferative GN
- d. mesa.-prolif. GN mit fokalen Narben
- e. mesa.-prolif. GN mit fokalen Halbmonden

Abb.15: Histologische Gruppen der mesangio - proliferativen GN (nach Bohle).

Von den genannten MG-Formen grenzen wir eine 6. Gruppe nach dem immunhistologischen Befund als IgA - Nephropathie (IGA) ab. Im folgenden werden in einzelnen Kapiteln die klinischen und immunologischen Befunde der genannten GN-Form vorgestellt und diskutiert.

2. Minimal-proliferierende interkapilläre GN ohne nephrotisches Syndrom (MPI-0)

Zusammenfassung der histologischen Befunde:

Die Mesangiummatrix ist verbreitert. Die Proliferation der Mesangiumzellen sind so geringfügig, dass sie von einem Normalbefund nur zum Teil schwer abgegrenzt werden können.

Eigene Ergebnisse

Klinik (Abb. 16 a - d)

Eine MPI-0 wurde bei 10 Männern und 7 Frauen diagnostiziert, das mittlere Lebensalter lag bei 30 Jahren (11-20 Jahre: n=4, 21-30 Jahre: n=5, 30-40 Jahre: n=3, 41-50 Jahre: n=5).

Anamnestisch wurden eine Hepatitis (n=2), Allergien (n=2), Arthralgien (n=2) sowie eine rezidivierende Angina tonsillaris (n=10) angegeben. Von 2 Patienten wurden ausserdem anamnestisch 1 bzw. 10 Jahre vor der Nierenbiopsie Schwellungen der Beine und Lidödeme angegeben. Die Symptome zum Zeitpunkt der Erstmanifestation sind in der Abb. 16 a zusammengestellt.

5-mal manifestierte sich die Erkrankung als Makrohämaturie, davon in 2 Fällen nach einem grippalen Infekt, in einem anderen Falle 4 Wochen nach einer Tonsillektomie.

Bei 10 Patienten wurde der Verdacht auf eine GN anlässlich einer Routineuntersuchung erhoben mit folgenden Befunden:

Mikrohämaturie (n=5), isolierte Proteinurie (n=2), arterielle Hypertonie (n=4). Zwischen den ersten Symptomen und der Nierenbiopsie lagen durchschnittlich 34 Monate (Minimum 3, Maximum 120 Monate). Zur Zeit der Nierenbiopsie (Abb. 16 b) bestanden in der Hälfte der Fälle (n=9) eine Proteinurie und eine Mikrohämaturie, in je 2 Fällen eine isolierte Mikrohämaturie und eine isolierte Proteinurie. In etwa je 1/4 der Fälle (n=4) lagen eine arterielle Hypertonie, eine geringfügige Einschränkung der Nierenfunktion und eine geringgradige Anämie vor. In 4 Fällen bestand eine geringfügige Einschränkung der glomerulären Filtration bei normalen Kreatininwerten im Serum (Abb. 16 b).

Bei 13 Patienten haben wir über durchschnittlich 2 1/2 Jahre (Minimum 7, Maximum 63 Monate) den Krankheitsverlauf beobachtet (Abb. 17 a, 17 b).

1 Patient erhielt im Beobachtungszeitraum Indomethacin bei allen anderen Patienten erfolgte keine Verabreichung von Antiphlogistica oder Immunsuppressiva.

In einem Zeitraum von durchschnittlich 5 Jahren nach dem Auftreten der ersten Symptome entwickelte sich bei keinem Patienten eine Niereninsuffizienz. Eine Verschlechterung der zur Zeit der Nierenbiopsie normalen Nierenfunktion sahen wir einmal (Anstieg des Kreatinins im Serum auf 2 mg %). Eine Verbesserung zur Zeit der Biopsie eingeschränkten Nierenfunktion auf Normwerte sahen wir zweimal. (Abb. 16 a)

Klin. Befunde	MG		MGN		MPI o.n.s.	
	n	%	n	%	n	%
Isolierte Mikrohämaturie	5	13	-	-	5	29
Isolierte Proteinurie	2	5	-	-	2	12
Makrohämaturie	2	5	3	25	5	29
Proteinurie u. Hämaturie	16	43	6	50	5	29
Nephrotisches Syndrom	7	19	2	17	-	-
Proteinurie + Hämaturie + Hypertonie	5	13	1	8	4	24
Angina Tonsillaris (rezidivierend)	6	16	2	17	10	59

Abb.16a: Klinische Befunde z.Zt. der Erstmanifestation:
bei mesangio - proliferativer GN (MG)(n = 37),
bei mesangio - proliferativer GN mit fokaler
Narbenbildung (MGN)(n = 12),
bei minimal - proliferierender interkapillärer GN
ohne nephrotisches Syndrom (MPI-0)(n = 17).

	MG	MG + fok. Narben	MPI o.n.s.	MPI m.n.s.	MG + F-HBM
	n	n	n	n	n
weiblich	17	4	7	1	2
männlich	20	8	10	4	5
Isol. Mikrohämaturie	1	3	2	4 ^x	-
Isol. Proteinurie	5	-	2	-	-
Proteinurie + Mikrohämaturie	24	7	9	-	3
Makrohämaturie	-	-	4	-	2
Nephrot. Syndrom	7	2	-	5 ^x	4
Art. Hypertonie	11	4	4	-	-
N. Funktionseinschränkung	18	4	4	1	3
N. - Insuffizienz	6	6	-	-	2
Anämie	12	7	4	-	2
	n = 37	n = 12	n = 17	n = 5	n = 7

x = 4 Patienten mit gleichzeitiger Mikrohämaturie und N.S.

Abb.16b: Symptome z.Zt. der Nierenbiopsie bei :
MG, MGN, MPI-0, MPI-M und FHBm.

Klinische Befunde z.Zt. der Biopsie	beobachtete Patienten (n)	Vergleich des Befundes am Ende der Beobachtungszeit mit dem Befund z.Zt. der N.-Biopsie		
		M G		
		Persistenz	partielle Rückbildung	vollständige Rückbildung
Isol. Mikrohämaturie	1	n1 100%		
Isol. Proteinurie	3	n3 100%		
Proteinurie u. Hämaturie	14	n8 57%	n6 43%	
nephrol. Syndrom	7			n7 100%
art. Hypertonie	9	n4 44%	n5 56%	
MGN				
Isol. Mikrohämaturie	1	n1 100%		
Proteinurie u. Hämaturie	4	n4 100%		
nephrol. Syndrom	2			n2 100%
art. Hypertonie	3	n1 33%	n2 77%	
MPI ohne n.S.				
Isol. Mikrohämaturie	2			n2 100%
Isol. Proteinurie	2	n1 50%		n1 50%
Proteinurie u. Hämaturie	9	n9 100%		
Makrohämaturie	4			n4 100%
art. Hypertonie	4	n4 100%		

Abb.16c: Klinische Befunde z.Zt. der Nierenbiopsie und im weiteren Verlauf bei mesangio - proliferativen GN - Formen: MG, MGN, MPI- 0.

	Nierenfunktion z.Zt. der Biopsie	n	Nierenfunktion am Ende der Beobachtungszeit im Vergleich zur Nierenfunktion z.Zt. der Biopsie		
			Persistenz	Normalis.	Verschleht.
MG	Normal	7	n 6 86%		n 1 14%
	Einschränkung	14	n 7 50%		n 7 50%
	Insuffizienz	4	n 2 50%	n 2 50%	
	Summe	25	n 15 60%	n 2 8%	n 8 32%
FHBM	Normal	2			n 2 ^x 100%
	Einschränkung	2	n 1 50%		n 1 50%
	Insuff.	3		n 1 33%	n 2 ^x 77%
MGN	Normal	-			
	Einschränkung	4			n 4 100%
	Insuffizienz	3	n 1 33%		n 2 67%
	Summe	7	n 1 14%		n 6 86%
MPI - 0	MPI ohne n.S.				
	Normal	11	n 10 91%		n 1 9%
	Einschränkung	2		n 2 100%	

x = Terminale Niereninsuffizienz

Abb.16d: Nierenfunktion z.Zt. der Nierenbiopsie und im weiteren Verlauf bei mesangio - proliferativen GN - Formen : MG, FHBM, MGN, MPI- 0.



Abb.16d/A

Diskrete Immundepots
endokapillär in einem
Glomerulus bei MPI-0.
(IF,Anti - IgG, x 300)
(Nr. 1595)

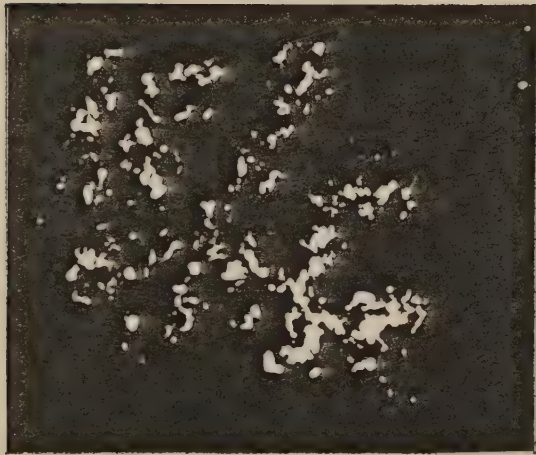


Abb.16d/B

Mäßig stark ausgeprägte
granuläre Immundepots
endokapillär und
mesangial in einem
Glomerulus bei MPI-0.
(IF,Anti - IgG, x 300)
(Nr. 1598)



Abb.16d/C

Vereinzelte granuläre
Depots von C₄ in einem
Glomerulus bei MPI-0.
(IF,Anti - C₄, x 300)
(Nr. 102)

Die isolierte Mikrohämaturie bildete sich in den beiden beobachteten Fällen zurück, die isolierte Proteinurie in einem von zwei Fällen. Die drei Fälle mit einer vollständigen Rückbildung pathologischer Befunde zeigten keine anderen auffälligen Symptome. Kontrollbiopsien erfolgten bei diesen Patienten nicht. Die arterielle Hypertonie persistierte bei allen 4 Patienten. (Abb. 16 c)

Immunhistologische Befunde (Abb. 17 a, 16 d/A - C)

Bei 9 Patienten wurde das Nierengewebe immunhistologisch untersucht. In allen Fällen fanden sich diskret ausgeprägte feingranuläre, unregelmässig angeordnete Immunkomplexe. Diese waren 5-mal in der Kombination von Immunglobulinen und Komplement alleine endokapillär und 4-mal endokapillär und mesangial lokalisiert. IgG war am häufigsten abgelagert. Fibrinogen wurde in keinem Falle dargestellt. In 3 Kontrollbiopsien 6- und 2-mal nach 12 Monaten zeigten sich keine Änderungen sowohl des histologischen als auch des immunhistologischen Befundes.

Diskussion

Die klinischen und immunpathologischen Befunde waren in unseren Fällen einer MPI-0 weniger gravierend als bei der MG und MGN. Die Erstmanifestation als Makrohämaturie erfolgte in einem Drittel der Fälle (6-mal häufiger als bei der MG). Etwas seltener als bei der MG und MGN lagen eine Proteinurie und eine Hämaturie zur Zeit der Nierenbiopsie vor.

Eine arterielle Hypertonie, eine Nierenfunktionseinschränkung oder Anämie kamen seltener als bei der MG und MGN vor. Die Immunglobulin- und Komplementablagerungen bei der MPI-0 waren insgesamt diskreter als bei der MG, MGN und FHBM. Wie auch in einem Teil der Fälle von MG können bei der MPI-0 isolierte endokapilläre Ablagerungen von Immunglobulinen und Komplement vorkommen. Qualitative Unterschiede der Immunglobulin- und Komplementablagerungen bestanden zwischen der MG, MGN und MPI-0 nicht. Das C-System wurde in unseren Fällen wahrscheinlich nicht über den alternativen Weg aktiviert, da wir C1q - und C 4 - Faktoren identifiziert haben. Das Fehlen eines Fibrinogennachweises bei der MPI-0 spricht unserer Auffassung nach dafür, dass der Entzündungsprozess nicht so schwerwiegend ist wie bei der MG und MGN. In 2 Fällen kam es bei der MPI-0 zur klinischen Ausheilung im weiteren Verlauf. Zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion kam es bei der MPI-0 seltener als bei der MG und MGN. In den Fällen mit einer eingeschränkten Nierenfunktion zur Zeit der Nierenbiopsie kam es im weiteren Verlauf zu einer Normalisierung derselben.

3. Diffuse mesangio-proliferative GN ohne (MG) und mit (MGN) fokalen Narben

Zusammenfassung der histologischen Befunde:

- A. Bei der MG fanden sich diffuse Proliferationen der Mesangiumzellen und eine diffuse Verbreiterung der Mesangiummatrix.

B. Bei der MGN bestanden neben den Befunden der GN zusätzlich fokale glomeruläre Narben.

Eigene Ergebnisse

Klinik (Abb. 16 a - d)

Von den 37 Patienten mit einer MG waren 52 % (n=20) und von den 12 Patienten mit einer MGN 50 % (n=8) Männer. Das mittlere Lebensalter zur Zeit der Nierenbiopsie betrug 30 Jahre bei der MG und 35 Jahre bei der MGN. 6 Patienten mit MG (16 %) und 2 Patienten mit MGN (17 %) gaben anamnestisch eine rezidivierende Angina tonsillaris an. Die Nierenerkrankung begann (Abb. 16 a) akut bei der MG in 1/3 der Fälle (7-mal als nephrotisches Syndrom, 2-mal als Makrohämaturie) und bei der MGN in etwa der Hälfte der Fälle (3-mal als Makrohämaturie, 2-mal als nephrotisches Syndrom). Zwischen der Erstmanifestation und der Nierenbiopsie lag ein mittlerer Zeitraum von 2 1/2 Jahren bei der MG (Minimum 1 Monat Maximum 20 Jahre, in 2/3 der Fälle weniger als 6 Monate) und von 4 1/2 Jahren bei der MGN (Minimum 1 Monat, Maximum 17 Jahre). Zum Zeitpunkt der Nierenbiopsie (Abb. 16 b) waren eine Proteinurie und Mikrohämaturie die häufigsten klinischen Befunde MG: 65 %, (n=24), MGN: 50 % (n=7). Eine isolierte Mikrohämaturie bestand bei der MGN häufiger (n=3=25 %) als bei der MG (n=1=4 %), eine isolierte Proteinurie fand sich nur bei der MG (n=5=14 %).

Eine normale Nierenfunktion hatten 13 Patienten (35 %) mit MG und 2 Patienten (17 %) mit MGN. Eine Niereninsuffizienz im Stadium der kompensierten Retention bestand bei 50 % der Patienten (n=6) mit MGN und bei 16 % der Patienten (n=6) mit MG. Eine hypochrome Anämie hatten 12 Patienten (32 %) mit MG und 7 Patienten (50 %) mit MGN. Den klinischen Verlauf haben wir bei 25 Patienten mit MG über durchschnittlich 3 1/2 Jahre (Minimum 8 Monate, Maximum 23 Jahre) und bei 7 Patienten mit MGN über durchschnittlich 3 Jahre (Minimum 6 Monate, Maximum 11 Jahre) verfolgen können (Abb. 16 c u. d). In dieser Zeit wurden je 2 Patienten mit MG und MGN mit Indomethacin vorübergehend und 1 Patient passager mit Indomethacin und Azathioprin behandelt. Im Beobachtungszeitraum persistierten die isolierte Mikrohämaturie bei der MG und MGN sowie die nur bei der MG beobachtete isolierte Proteinurie. Proteinurie und Mikrohämaturie persistierten in 57 % (n=8) der Fälle mit MG und in allen Fällen von MGN. Soweit ein nephrotisches Syndrom zur Zeit der Nierenbiopsie bestand, bildete sich dieses in allen Fällen (MG: n=7, MGN: n=2) zurück und rezidierte nicht mehr. In allen Fällen persistierte mit einer Proteinurie und Mikrohämaturie ein pathologischer Urinbefund. Die arterielle Hypertonie bildete sich in keinem Falle (MG: n=11, MGN: n=4) vollständig zurück. Im Zeitraum nach der Biopsie änderte sich bei den 25 bzw. 7 beobachteten Patienten die Nierenfunktion (Abb. 16 d) in 60 % (n=15) der Fälle mit MG und in 14 % der beobachteten Fälle (n=1) mit MGN nicht.

Eine Verbesserung der zur Zeit der Nierenbiopsie eingeschränkten Nierenfunktion bei einer MG wurde in 2 von 4 Fällen beobachtet, bei der MGN hingegen in keinem Falle. 2 Patienten mit MGN wurden terminal niereninsuffizient, in 1 Falle 23 Jahre nach der Erstmanifestation. 1 Patient mit MGN hatte einen passageren Kreatininanstieg auf 7,5 mg %, der sich nach 6 Wochen wieder vollständig zurückgebildet hatte. Auch im weiteren Verlaufe von 3 Jahren kam es zu keiner erneuten Verschlechterung der Nierenfunktion, es persistierten aber eine Proteinurie und Mikro-hämaturie.

Immunhistologische Befunde (Abb. 17 a u. c, 17 c/A-J)

Es wurden 25 Patienten mit einer MG und 7 Patienten mit einer MGN untersucht (Abb. 17 a). 4-mal ergab sich bei der MG ein negativer Befund, d.h. weder IG- noch C-Ablagerungen wurden gefunden. Bei der MGN fand sich in allen Fällen ein positiver immunhistologischer Befund. Das Ablagerungsmuster war diffus und global fein- bis grobgranulär bei der MG und bei der MGN. Eine ganz überwiegend endokapilläre Ablagerung von IG und C fand sich nur in einem Teil der Fälle von MG (n=9=36 %). Die Kombination von endokapillärer und mesangialer Ablagerung von IG und C zeigte sich in allen Fällen von MGN und in der Hälfte der Fälle (n=12) von MG. Eine jeweils isolierte Ablagerung von IG und C sahen wir nicht. Am häufigsten kam die Kombination von IgG, IgA, IgM mit C 3, C 4 und C1q vor. Bei der MG wurde IgG am häufigsten, bei der MGN IgG und IgA gleich häufig gefunden.

Immunglobuline	Komplementfaktoren	MPI - 0		MG*		MGN **	
		Ablagerungsort		Ablagerungsort		Ablagerungsort	
		E	E u. M	E n = 9	E u. M n = 12	E	E u. M
G + M	C ₄	-	-		1	-	-
G + M	C _{1q}	-	-		1	-	-
G + A	C ₃	2	-	-	2	-	-
G + A	C ₄ + C ₃	1	1	1	-	-	-
G + M	C ₄ + C ₃	1	1	2	2	-	-
G + A	C ₄ C _{1q} C ₃	1	-	1	-	-	3
G + M + A	C ₄ C _{1q} C ₃	-	2	5	6	-	4
Fibrinogen***		-	-	3	4	-	5

+ III. negativ n = 4 (16%) - ++ Iff. negativ n = 0

+++ Fibrinogen immer in Kombination mit Ig

E = endokapillär - E + M = endokapillär + mesangial

Abb.17a: Immunhistologie bei

MPI-0 { n = 9 }
MG { n = 25 }
MGN { n = 7 }

Isol. Hämaturie	n = 1
Hämaturie + Proteinurie	n = 3
Art. Hypertonie	n = 0
Niereninsuffizienz	n = 0

Abb.17b: Klinische Befunde in 4 Fällen mit negativem immunhistologischen Befund bei MG.

	Ablagerungsort	
	endokapillär n = 9	endokapillär + mesangial n = 12
isol. Hämaturie	1	-
isol. Proteinurie	-	1
Proteinurie + Hämaturie	6	6
nephrot. Syndrom	2	5
art. Hypertonie	5	6
Funktionseinschränkung	3	5
Niereninsuffizienz	2	4

Abb.17c: Vergleich des klinischen und immunhistologischen Befundes bei diffuser mesangio - proliferativer GN mit endokapillären oder endokapillären und mesangialen Immundepots : nephrotisches Syndrom und Abnahme des Glomerulusfiltrates geringgradig häufiger bei endokapillären und mesangialen Immundepots.

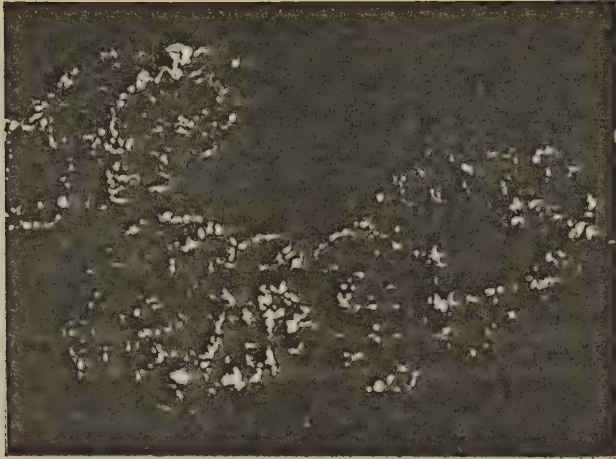


Abb.17c/A

Granuläre Immundepots
endokapillär in drei
Glomeruli bei MG.
(IF, Anti - IgG, x 150)
(Nr. 1229)

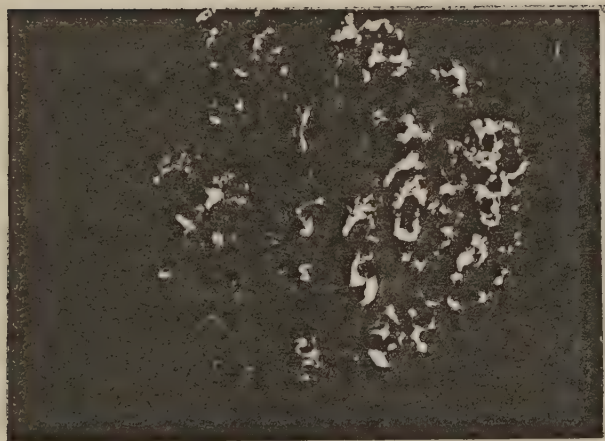


Abb.17c/B

Endokapilläre und
mesangiale Immundepots
in einem Glomerulus
bei MG.
(IF, Anti - IgA, x 250)
(Nr. 99)

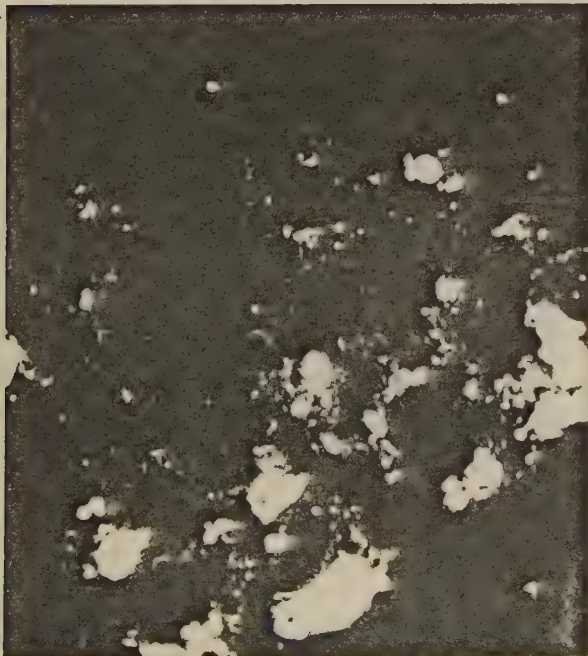


Abb.17c/C

Grob- granuläre bis
schollige Immundepots
vorwiegend mesangial
und diskreter ausge-
prägt endokapillär in
einem Glomerulus bei M
(IF, Anti - IgM, x 300)
(Nr. 1231)

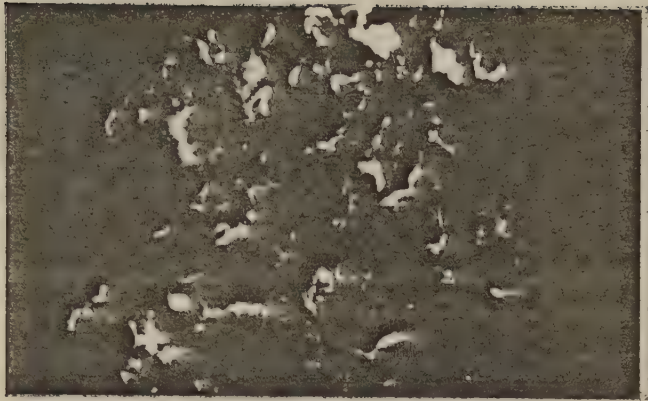


Abb. 17c/D

Complementablagerung
endokapillär und
mesangial in einem
Glomerulus bei MG.
(IF, Anti - C3, x 300)
(Nr. 1754)



Abb.17c/E

Diskrete Complement-
ablagerung in einem
Glomerulus bei MG.
(IF, Anti - C4, x 300)
(Nr. 1746)

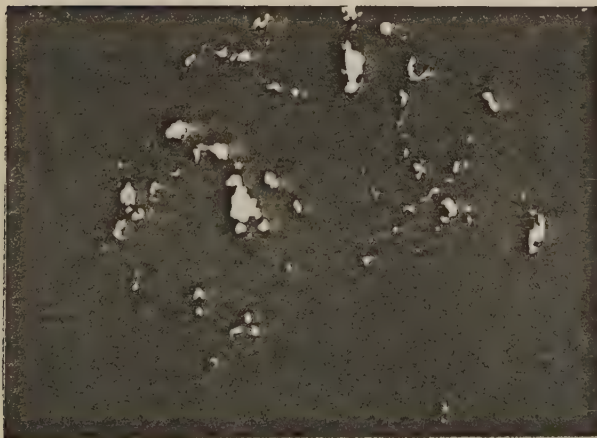


Abb.17c/F

Wenig stark ausgeprägte
Ablagerungen zum Teil
grob- granulär in einem
Glomerulus bei MG.
(IF, Anti - IgA, x 300)
(Nr. 760)



Abb.17c/G

Granuläre Immundepots
endokapillär und weniger
stark mesangial in einem
Glomerulus bei MGN.
(IF, Anti - IgG, x 300)
(Nr. 1597)



Abb.17c/H

Breite schollige Depots
mesangial und endokapillär
in einem Glomerulus bei MGN.
(IF, Anti - IgG, x 300)
(Nr. 1671)

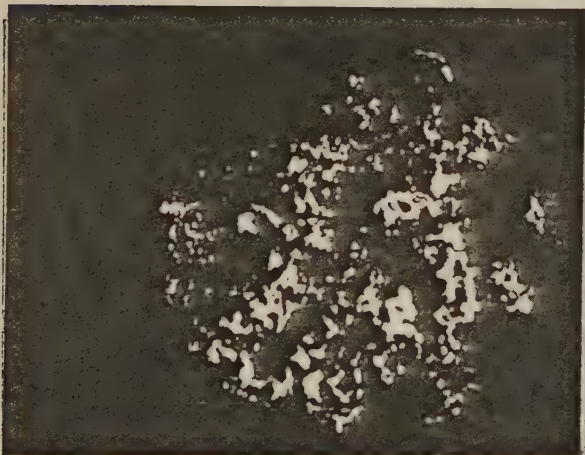


Abb 17c/I

Granuläre Depots von
Complement mesangial und
endokapillär in einem
Glomerulus bei MGN.
(IF, Anti - C3, x 300)
(Nr. 1552)

Bei der MG waren IgA 19 x und IgM 17 x, bei der MGN IgA 7 x und IgM 4 x abgelagert. Die Anlagerungsintensität von Komplementfaktoren war in der Regel im Vergleich zu den IG geringer. C 3 (MG: 19 x, MGN: 7 x) und C 4 (MG: 18 x, MGN: 7 x) fanden sich am häufigsten, seltener C1q (MG: 13 x, MGN: 7 x). Fibrinogen - immer in Kombination mit IG und C - wurde in einem Drittel (n=7) der Fälle von MG und in über zwei Drittel (n=5) der Fälle von MGN gesehen, isoliert endokapillär nur bei der MG (n=3), in den anderen Fällen von MG und MGN gleichzeitig endokapillär und diskret mesangial.

Die nur bei der MG beobachteten immunpathologisch negativen Fälle (Abb. 17 b) (n=4) zeigten klinisch 1-mal eine isolierte Mikrohämaturie, 3-mal eine Proteinurie und Mikrohämaturie und in keinem Falle eine arterielle Hypertonie oder eine Niereninsuffizienz. Eine Korrelation zwischen den klinischen Befunden und der endokapillären bzw. endokapillären und mesangialen Ablagerung von IG und C ergab sich nicht (Abb. 17 c).

Diskussion

Bei der MG und MGN sahen wir in Übereinstimmung mit ZOLLINGER (531) kein Überwiegen des männlichen Geschlechtes. Die Symptome bei der Erstmanifestation und zur Zeit der Nierenbiopsie zeigten zwischen der MG und MGN in unseren Fällen keine wesentlichen Unterschiede.

Eine Niereninsuffizienz und eine Anämie als Zeichen eines fortgeschrittenen Prozesses wurden von uns häufiger bei der MGN beobachtet. Immunpathologisch fanden wir bei der MG zum Teil isolierte endokapilläre IG- und C-Ablagerungen, während bei der MGN nur endokapillär und gleichzeitig mesangiale IG- und C-Ablagerungen zu beobachten waren. Wir haben die immunhistologischen Befunde bei der MG mit den klinischen Daten verglichen und konnten keine Korrelation zwischen dem Ablagerungsort (endokapillär oder endokapillär und gleichzeitig mesangial) feststellen (Abb. 17 c). GÄRTNER (182) verglich die immunhistologischen Befunde mit dem morphologischen Schweregrad und fand, dass bei gleichzeitiger endokapillärer und mesangialer Ablagerung von IG ein höherer morphologischer Schweregrad der mesangioproliferativen GN d.h. eine MG oder FHBM vorlagen. Die IG-Ablagerungen sind in Übereinstimmung mit anderen Autoren bei der MG und der MGN mit C-Ablagerungen verbunden (182. 53. 466). Ein Anhalt für eine Aktivierung des C-Systems auf dem alternativen Wege fand sich in unseren Fällen nicht. Fibrinogenablagerungen - immer in Verbindung mit IG und C - stellten sich bei der MGN häufiger dar als bei der MG. Während wir bei der MGN keine negativen immunhistologischen Befunde erhoben, fanden sich diese in 16 % der Fälle mit MG. Hierbei könnte es sich um einen nur blande verlaufenen und der immunhistologischen Darstellung entgangenen Prozesses gehandelt haben, wofür in diesen Fällen das Ausbleiben eines nephrotischen Syndroms sprechen könnte,

andererseits könnte es sich aber auch um einen abgeklungenen Prozess gehandelt haben mit persistierender Proteinurie und Hämaturie. Hier bleiben weitere Verlaufsbeobachtungen abzuwarten.

Die von uns beobachteten Verläufe zeigten Unterschiede zwischen der MG und MGN. Während sich in etwa der Hälfte der Fälle bei der MG eine Rückbildung von Proteinurie und Hämaturie und eine Besserung der arteriellen Hypertonie zeigte, kam es hierzu in keinem Falle von MGN. Zu einer Normalisierung der zur Zeit der Nierenbiopsie bestandenen Einschränkung der Nierenfunktion kam es nur in einem Teil der Fälle von MG. Bei der MGN hingegen persistierte oder verschlechterte sich in 86 % der Fälle die Nierenfunktion, 2-mal entwickelte sich eine terminale Niereninsuffizienz (Abb.16 d). CAMERON (89) erhob bei der Verlaufsbeobachtung der MG ähnliche Daten wie wir: er sah keine Todesfälle bis zu 6 Jahren, zum Teil eine Verschlechterung der Nierenfunktion und meistens eine Persistenz pathologischer Urinbefunde.

Im Krankengut von SARRE (500) lebten nach 5 Jahren von 86 Patienten noch 96 % und nach 10 Jahren noch 88 %, 24 % der Fälle hatten eine kompensierende Niereninsuffizienz. Bei der MGN sahen dieselben Autoren eine Überlebensrate von 66 % nach 5 Jahren.

Zusammenfassend ergibt sich aus unseren klinischen und immunpathologischen Befunden die Feststellung, dass die MGN gegenüber der MG schwerwiegendere Befunde aufwies, und dass sich unsere aus klinischer und immunologischer Sicht gemachten Beobachtungen in die von GÄRTNER und BOHLE aus histologischer und

und immunologischer Sicht erhobenen Befunde gut einfügen lassen. Bei der MG und MGN lag immer eine Immunkomplexnephritis vor mit überwiegender Ablagerung von IgG und Hinweisen für eine klassische Komplementaktivierung.

5. Diffuse mesangioproliferative GN mit fokalen Halbmonden (FHBM)

Zusammenfassung der histologischen Befunde

Neben den mit der MG identischen diffusen Alterationen des Mesangiums bestanden zusätzlich fokale Halbmondbildungen in weniger als 50 % der Glomeruli.

Eigene Ergebnisse

Klinik (Abb. 16 D, 16 d)

Die 5 Männer und 2 Frauen mit einer FHBM hatten ein mittleres Lebensalter von 34,8 Jahren, anamnestisch gaben 5 von ihnen rezidivierende Infekte der oberen Luftwege an, einer eine rezidivierende Tonsillitis. Bei der Erstuntersuchung (Abb. 16 b) hatten alle Patienten (n=7) eine Proteinurie, 4 ein nephrotisches Syndrom, 3 eine Mikro- und 2 eine Makrohämaturie. Die BKS war deutlich erhöht. Kein Patient hatte zu diesem Zeitpunkt eine arterielle Hypertonie. 3 Patienten hatten eine Funktionseinschränkung der glomerulären Filtration, 2 eine Niereninsuffizienz. Bei einem Patienten mit einem Kreatininwert von 5,5 mg % zur Zeit der Nierenbiopsie kam es im Verlauf von etwa 1 Jahr (Abb. 18 a) zu einem Kreatininabfall und die Nierenfunktion blieb danach im Verlaufe von 4 Jahren stabil. 2 Patienten mit einem initial normalen Kreatininwert, Makrohämaturie bei dem einen und nephrotischem Syndrom bei dem anderen Patienten,

Pat. Z. Diagnose: MG und fokale Halbmonde

18a

Verlauf	Kreatinin i. S. (mg %)	MAH	MIM	EW i. U. (g/l)	Hb (g %)	Leuko (μ l)	BSG	RR $\uparrow$
z. Zt. der Biopsie	4,1	+		1,0	13,1	8400	71/115	-
Zt. nach Biopsie (Monate)								
1	5,5	-	+	15,0	13,5	8800	-	+
2	2,0	-	-	4,0	12,0	10100	-	-
-	9,0	-	+	-	10,4	9300	132/140	-
-	6,8	-	+	-	11,5	11300	-	-
3	5,5	-	+	-	10,1	9700	-	-
	1,4	-	-	-	8,0	8000	-	-
	1,1	-	+	1,5	8,1	9200	-	-
4	0,9	-	-	15,6	11,5	10900	113/117	-
5	1,1	-	+	0,1	13,8	6600	-	-
13	1,5	-	+	0,1	15,1	5300	20/45	-

Epikrise: Prodromi: Infekt

Manifestation: MAH, Niereninsuffizienz (3x Peritonealdialyse) nephrot. Syndrom, art. Hypertonie

Verlauf: Rückbildung der Niereninsuff. + Anämie + art. Hypertonie in 13 Monaten
Persistierende Mikrohämaturie

Pat. HAR. Diagnose: MG + fokale Halbmonde

18b

Verlauf	Kreatinin i. S. (mg %)	MAH	MIM	EW i. U. (g/l)	Hb (g %)	Leuko (μ l)	BSG	RR $\uparrow$
z. Zt. der Biopsie	0,9	-	+	8,0	13,9	7000	26/58	-
Zt. nach Biopsie (Monate)								
1	1,0	-	+	20,0	14,7	5600	-	-
3	1,4	-	+	3,0	13,3	6200	-	-
7	1,3	-	+	20,0	12,0	4300	30/64	-
17	13,2	-	+	3,5	8,4	12800	75/145	+

Epikrise: Prodromi: Ø

Manifestation: nephrot. Syndrom

Verlauf: rezidivierende Ödeme, terminale N. I.

Pat. PAES. Diagnose: MG + fokale Halbmonde

18c

Verlauf	Kreatinin i. S. (mg %)	MAH	MIM	EW i. U. (g/l)	Hb (g %)	Leuko (μ l)	BSG	RR $\uparrow$
z. Zt. der Biopsie	0,9	+	-	-	6,8	5100	1/23	-
Zt. nach Biopsie (Monate)								
1	0,9	+	-	-	7,0	4900	-	-
9	1,0	-	-	-	6,2	4800	5/10	-
10	2,1	-	+	2,5	7,1	4800	22/40	-
12	6,3	-	+	-	8,8	4300	-	-
	7,2	-	-	-	8,6	-	40/70	-
	9,8	-	-	-	8,2	5800	75/136	-
13	18,5	-	-	-	6,9	7300	-	-

Epikrise: Prodromi: Infekt

Manifestation: Makrohämaturie, keine art. Hypertonie, keine Proteinurie

Verlauf: Terminale N. I. nach 13 Monaten

Klinische Verläufe bei 3 Patienten mit diffuser
mesangio - proliferativer GN und fokaler
Halbmondbildung (FHBM).

	Zi.	Pa.	Ra.	He.	Ha.	Wi.	Ki.
<u>Endokapillär - Granulär</u>							
IgG	++	+++	+++	++	+++	+++	++
IgM	+	++	++	-	-	++	+
IgA	+	++	+	-	+	++	-
IgD	-	-	+	-	-	+	-
C _{1q}	+	+	+	-	-	+	-
C ₃	+++	+++	++	+	++	+++	++
C ₄	+	+	+	-	+	+	+
Fibrinogen	-	(+)	-	-	-	-	-
<u>Mesangial - Granulär</u>							
IgG	+++	+++	+++	++	++	++	+
IgM	+	++	++	-	-	+	-
IgA	+	+	+	-	+	+	-
IgD	-	-	+	-	-	-	-
C _{1q}	+	-	+	-	-	+	-
C ₃	++	++	++	-	+	+	+
C ₄	+	+	+	-	(+)	+	+
Fibrinogen	-	-	-	-	-	-	-
Fibrinogen im BMR	+	++	+	+	(+)	(+)	+

Ablagerungen: (+) diskret
+ deutlich
++ mittelstark
+++ stark

Abb.19: Immunhistologie bei 7 Patienten mit diffuser mesangio - proliferativer GN und fokalen Halbmonden (FHBM).



Abb.19/A: Endokapilläre und mesangiale fein- und grobgranuläre Depots in einem Glomerulus bei FHBM.
(IF, Anti - IgG, x 300) (Nr. 1670)



Abb.19/B: Dichte granuläre mesangiale Depots in einem Glomerulus bei FHBM.
(IF, Anti - IgG, x 300) (Nr. 1596)

entwickelten sich in 17 (Abb. 18 b) bzw. 13 Monaten (Abb. 18 c) eine terminale Niereninsuffizienz. Von 7 Patienten mit einer FHBM waren am Ende der Beobachtungszeit 4 terminal niereninsuffizient.

Immunhistologische Befunde (Abb. 19, 19 A u. B)

Abb. 19 zeigt, dass - ebenso wie bei der MG und MGN - bei den 7 immunhistologisch untersuchten Patienten überwiegend IgG abgelagert war und zwar in endokapillärer und mesangialer Position. Die Ablagerungen waren hinsichtlich ihrer Grösse und Anordnung nicht von denen bei der MG und MGN zu unterscheiden, C 3 fand sich in allen Fällen. IgA und IgD wurden vereinzelt endokapillär und mesangial identifiziert. Im Bowman'schen Raum fanden sich in allen Fällen mehr oder weniger stark ausgeprägt Fibrinogenablagerungen.

Diskussion

In unseren Fällen trat die FHBM bevorzugt beim männlichen Geschlecht auf und anamnestisch wurden häufig rezidivierende Atemwegsinfektionen angegeben (Übereinstimmung mit: 66. 125. 212. 310. 400. 424. 455), die Bevorzugung einer bestimmten Altersgruppe sahen wir nicht (Übereinstimmung mit: 212. 314. 529). In mehr als der Hälfte unserer Fälle war die BKS erheblich erhöht wie bei der RPG und dem GP, im Gegensatz zur RPG und dem GP bestand aber keine Leukozytose. Häufiger als andere Autoren (67. 531) sahen wir ein nephrotisches Syndrom und seltener eine arterielle Hypertonie, in Übereinstimmung mit

anderen Autoren (531) jedoch regelmässig eine Proteinurie und Mikrohämaturie und in einem Drittel der Fälle eine Makrohämaturie. Ein passageres Nierenversagen kann, wie in einem unserer Fälle beobachtet, auftreten. Dieses kann als Hinweis darauf verwertet werden, dass bei der FHBM ein zunächst heftiger Entzündungsprozess mit schwerwiegenden morphologischen Folgen (fokale Halbmondbildungen) in einen weniger progressiven Verlauf einmünden kann, wie in einem unserer Fälle über einen Zeitraum von 5 Jahren gezeigt wurde. In den ersten Monaten nach der Erstmanifestation entwickelt sich selten eine terminale Niereninsuffizienz (212), jedoch ist der Langzeitverlauf, wie unsere Fälle zeigen, als ungünstig zu betrachten. 4 von unseren 7 Fällen waren innerhalb von 2 Jahren terminal niereninsuffizient.

Die immunpathologischen Befunde zeigten endokapilläre und mesangiale IG- und C-Ablagerungen, die qualitativ denen bei der MG und MGN entsprachen. Die Betonung der mesangialen Ablagerungen unterschied die FHBM immunhistologisch von der RPG. Fibrinogen fanden wir endokapillär seltener als bei den anderen MG-Formen, dafür aber regelmässig im Bowman'schen Raum. Es bestanden immunpathologisch somit bei der FHBM in unseren Fällen einerseits identische Befunde wie bei der MG und MGN und andererseits durch die Fibrinogenablagerungen im Bowman'schen Raum immunpathologische Ähnlichkeiten mit der RPG und dem GP.

Eine weitere Ähnlichkeit mit der MG, MGN und der RPG war der Hinweis auf eine klassische Komplement-aktivierung in unseren Fällen. Nach unseren Befunden nimmt die FHBM somit eine Stellung zwischen der RPG und den anderen mesangioproliferativen GN ein. Inwieweit Übergänge in die eine oder andere Form vonstatten gehen, lässt sich aus unseren Untersuchungen nicht ableiten.

5. IgA - Nephropathie (IGA)

GALLE u. BERGER (177) berichteten 1962 über eine GN mit mesangialen fibrinoiden Depots, die klinisch mit einer Mikrohämaturie und geringgradiger Proteinurie einherging. 1968 wurde von BERGER (47) an 55 Nierenpunktaten von Patienten mit rezidivierender Hämaturie die IGA - später auch als BERGER'S Disease bezeichnet (328. 527) - als Variante einer GN definiert und von späteren Untersuchern bestätigt (302. 440. 306. 513. 144. 287). Die bislang vorliegenden klinischen und experimentellen Untersuchungen haben keine Klärung der Pathogenese erbracht.

Zusammenfassung der histologischen Befunde:

In 6 Fällen wurde eine minimal-proliferierende mesangioproliferative GN (MPI-0), in 7 Fällen eine diffuse mesangioproliferative GN (MG) und in 3 Fällen eine fokale mesangioproliferative GN diagnostiziert. In 9 Fällen lag eine starke, in 7 Fällen eine mässig starke Verbreiterung der Mesangiummatrix vor.

Diskrete Kapselsynechien, eine segmentale Sklerose sowie vereinzelt hyalinisierte Glomeruli wurden in Einzelfällen beobachtet. Erythrozyten im Bowman'schen Raum einzelner Glomeruli wurden in 5 unserer Fälle diagnostiziert. Alterationen der Basalmembran oder des Interstitiums wurden histologisch in unseren Fällen nicht beschrieben.

Eigene Ergebnisse

Klinik (Abb. 20 a , 20b)

In unserem Krankengut beobachteten wir die IGA bei 16 Patienten. Das mittlere Lebensalter zur Zeit der Nierenbiopsie betrug 29 Jahre (Minimum 12, Maximum 47 Jahre). Das männliche Geschlecht war mit 12 Fällen bevorzugt. 8 Patienten zeigten anamnestisch eine rezidivierende Angina tonsillaris, 6 gehäuft uncharakteristische Infekte der oberen Luftwege.

1 Patient hatte einen Morbus Bechterew. Ein SLE und eine Purpura-Schönlein-Henoch wurden bei allen Patienten ausgeschlossen. Die körperliche Untersuchung der Patienten ergab ausser bei dem Patienten mit einem Morbus Bechterew keine krankhaften Befunde. Eine labile arterielle Hypertonie wurde bei einem Patienten diagnostiziert. Die bei allen Patienten durchgeführten i.v.-Urogramme und die bei 10 Patienten zusätzlichen selektiven beiderseitigen Renovasogramme zeigten keine pathologischen Befunde. Es lagen bei keinem Patienten pathologische Leukozytenwerte, eine Anämie, Thrombozytopenie, Gerinnungsstörungen oder wesentliche Verschiebungen der Eiweißfraktionen in der Eiweiss-Elektrophorese vor.

	n
isol. Mikrohämaturie	6
Mikrohämaturie + rezid. Makrohämaturie	4
Mikrohämaturie + rezid. Makrohämaturie + Proteinurie	4
Mikrohämaturie + Proteinurie	2
Gesamt	16

Abb.20a: Hämaturie und Proteinurie bei 16 Patienten mit IgA - Nephropathie (IGA).

Patient	Ig A (IE/ml)	Ig G (IE/ml)	Ig M (IE/ml)
SO	136	161	250
BR	270	165	130
CO	241	146	179
DR	185	181	299
BO	86	133	207
MU	78	84	130
SH	122	153	224
LI	159	192	342
PO	110	160	310

Abb.20b: Immunglobuline im Serum bei 9 Patienten mit IgA - Nephropathie (IGA) z.Zt. der Nierenbiopsie. Geringfügige IgA - Erhöhung bei Patienten BR und CO.

Die BSG war bei 4 Patienten mässiggradig erhöht. Die bei 9 Patienten erfolgte Bestimmung der Immunglobuline im Serum ergab ausser einer leichten Erhöhung von IgA bei 2 Patienten keine pathologischen Werte. Die Nierenfunktionsprüfungen zeigten bei 5 Patienten eine Erniedrigung der glomerulären Filtration um mehr als 20 %, jedoch überstieg das Kreatinin im Serum in keinem Falle 2,0 mg %. Alle Patienten hatten eine konstante Mikrohämaturie (6 x isoliert, 4 x zusätzlich mit einer rezidivierenden Makrohämaturie verbunden) (Abb. 20 a). Die Feststellung einer Hämaturie erfolgte bis zu 5 Jahre vor der Biopsie. Die Makrohämaturie trat rezidivierend nach körperlicher Belastung bei 2 Patienten und wenige Tage nach uncharakteristischen Infekten bei 5 Patienten auf. Kein Patient war während der Makrohämaturieattacken in seiner Leistungsfähigkeit eingeschränkt. Die bei 6 Patienten zur Zeit der Biopsie vorhandene Proteinurie lag unter 1,0 g Eiweiß/l. Kein Patient gab an, jeweils geschwollene Beine oder Lidschwellungen gehabt zu haben.

Immunhistologische Befunde (Abb. 21, 21 A u. B)

In allen 16 untersuchten Fällen lag ein diffuser und globaler pathologischer Befund in den Glomeruli vor, während die Tubuli, das Interstitium und die interstitiellen Gefäße keine pathologischen immunhistologischen Befunde zeigten. Charakteristisch stellt sich schollige und seltener feingranuläre Ablagerungen von Immunglobulinen und Komplement im

	Ablagerungsstärke im Mesangium			
	stark	mittelstark	schwach	negativ
Ig A	16	-	-	-
Ig G	8	7	1	-
C ₃	3	6	7	-
C _{1q} , C ₄ , IgM, IgD, IgE, Fibrinogen	-	-	-	16

Abb.21: Immunhistologie bei 16 Patienten mit IgA - Nephropathie (IGA). Fehlende endokapilläre Immundepots. Hinweise auf eine alternative Complementaktivierung.

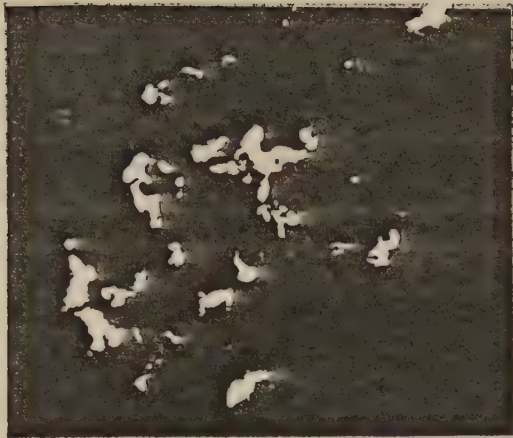


Abb.21/A: Mesangiale Ablagerungen von IgG in einem Glomerulus bei IgA - Nephropathie. (IF, Anti - IgG, x 300)(Nr. 758)

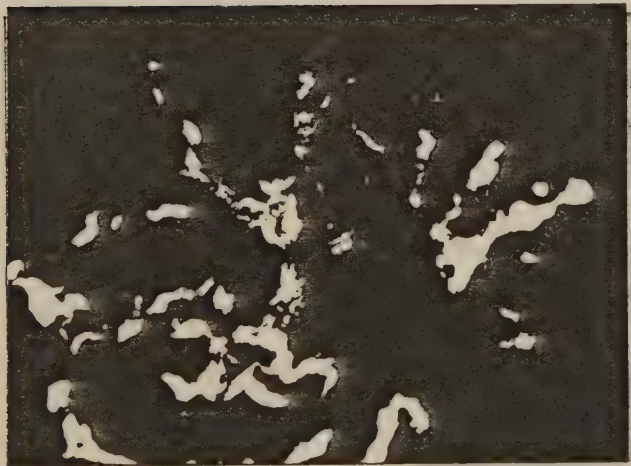


Abb.21/B: Starke mesangiale Ablagerungen von IgA in einem Glomerulus bei IgA - Nephropathie(IGA). (IF, Anti - IgA, x 350)(Nr. 923)

Mesangium dar, dessen fingerförmige Anatomie hierdurch deutlich herausgestellt wurde. In unseren Fällen sah man diskret in einzelnen Glomeruli in dem an das Mesangium angrenzenden Teil des endokapillären Raumes Immundepots. In keinem Falle fanden wir jedoch ausgesprochen in der Kapillarschlingenperipherie liegende Ablagerungsmuster. Von den Immunglobulinen war weitaus am stärksten IgA und weniger stark IgG abgelagert. IgM, IgD sowie Fibrinogen wurden in unseren Fällen nicht gefunden. Alle 16 Nierenpunktatzylinder hatten Ablagerungen von Komplementfaktor C 3, während C1q und C 4 nicht abgelagert waren.

Diskussion

Die IGA manifestierte sich in unseren Fällen - bevorzugt bei Männern - primär in der Hälfte der Fälle als Makrohämaturie, der uncharakteristische Infekte der oberen Atemwege, eine Angina tonsillaris oder eine körperliche Belastung um etwa 1-2 Tage vorausgingen. Einige Patienten berichteten über ziehende Rücken-, Flanken- oder cystische Schmerzen während der Hämaturieattacken, die jeweils von keiner Einschränkung der Leistungsfähigkeit begleitet waren. In den Fällen ohne Makrohämaturie wurde die Verdachtsdiagnose meistens bei Routineuntersuchungen gestellt. In Übereinstimmung mit der Literatur liegt das Verhältnis von Männern zu Frauen bei 3:1 (440. 287. 127. 144). Das mittlere Lebensalter unserer Patienten lag bei 29 Jahren, die Literatur gibt eine Altersspanne zwischen 19 und 33 Jahren (328. 144). an.

Von einigen Autoren wird ein familiäres Auftreten beschrieben (440. 502. 527. 531), im eigenen Krankengut befanden sich zwei Schwestern, ein Anhalt für eine Manifestation einer Nierenerkrankung bei anderen Familienmitgliedern bestand jedoch nicht. Zur Zeit der Diagnosestellung war in den meisten unserer Fälle die Nierenfunktion nicht eingeschränkt. Die meistens konstante Mikrohämaturie wurde in einem Drittel unserer Fälle von einer Proteinurie, die nur in Ausnahmefällen 1 g Eiweiß/24 Std. überstieg, begleitet. Ein nephrotisches Syndrom wurde von uns nicht beobachtet, von anderen Autoren in etwa 10 % der Fälle (531). Mit zunehmender Einschränkung der Nierenfunktion wird nach Verlaufsbeobachtungen anderer Autoren ebenso wie bei den anderen mesangioproliferativen GN häufiger eine arterielle Hypertonie diagnostiziert, die Angaben schwanken zwischen 7 und 32 % der Fälle (383. 45. 144). Die Blutsenkungsgeschwindigkeit war in einem Teil unserer Fälle leicht erhöht, andere Entzündungszeichen sowie Virusantikörper oder erhöhte Antistreptolysin-Titer fanden wir nicht. Die einen Untersucher sahen - so wie wir - normale (144. 302. 446), die anderen erhöhte Spiegel von IgA im Serum (127. 168. 527. 513. 127). Die IGA ist nicht durch ein spezifisches histologisches Bild charakterisiert, es finden sich fokale oder diffuse mesangioproliferative Glomerulonephritiden (383. 12 a) die hier nicht weiter diskutiert werden sollen. Wichtig ist nur die Feststellung, dass bei der IGA keine fassbare Alteration der glomerulären

Basalmembran festgestellt wird (531. 177. 187. 302). Die Diagnose der IGA ist somit alleine immunhistologisch in Zusammenhang mit dem klinischen Bild zu stellen. Zur Diagnose gehört das klinische Bild deshalb dazu, da bei der später noch darzustellenden Purpura-Schönlein-Henoch und auch bei der Lupus-nephritis identische immunhistologische Befunde wie bei der IGA auftreten können. Die praktisch ausschliessliche intramesangiale Ablagerung von IgA, begleitet von weniger starken Ablagerungen von IgG, charakterisierten die Immunpathologie der IGA in unseren Fällen. In unserem Krankengut wurde kein IgM dargestellt in Übereinstimmung mit den einen (45. 287. 354. 52) und im Gegensatz zu anderen Untersuchern (328. 302. 12a). Die alleinige Ablagerung von Komplementfaktor C 3 und das Fehlen von C1q und C 4 wiesen in unserem Krankengut auf eine Aktivierung des Komplementsystems auf dem alternativen Wege hin. Unterstützung findet diese Annahme in den bei mehr als der Hälfte der Fälle von einigen Untersuchern gefundenen Properdinablagerungen (486. 328. 347. 159). Ausserdem zeigte GÖTZE bei in vitro-Versuchen, dass die Komplementkaskade durch IgA - Aggregate über den alternativen Weg aktiviert wird (200). Eine spontane Ausheilung der IGA wurde bislang in der Literatur nicht beobachtet. Mit einer Verschlechterung der Nierenfunktion bis hin zur terminalen Niereninsuffizienz ist in 10-23 % der Fälle zu rechnen (144. 142. 283).

Es werden zum Teil über Jahrzehnte rezidivierende Makrohämaturien beobachtet ohne Entwicklung einer Niereninsuffizienz (531). DROZ (142) beobachtete in den Fällen mit rezidivierenden Makrohämaturien einen günstigeren Verlauf, van der PEET (383) hält die Frequenz der Makrohämaturieattacken als prognostischen Parameter für nicht verwertbar. Zwischen den Episoden von Makrohämaturie persistieren unverändert die Immunglobulinablagerungen (52). Eine arterielle Hypertonie, eine Proteinurie von mehr als 2 g Eiweiß/24 Std., eine verminderte glomeruläre Filtrationsrate zur Zeit der Nierenbiopsie sowie eine diffuse mesangioproliferative GN mit einer Proteinurie von mehr als 1 g Eiweiß/24 Std. sprechen jeweils für eine ungünstigere Prognose (383. 287). Im Krankengut von DROZ (142) waren von 179 Patienten mit einer IGA 50 % nach 20 Jahren terminal niereninsuffizient. Wird bei Patienten mit einer in eine terminale Niereninsuffizienz eingemündeten IGA eine Nierentransplantation durchgeführt, ist eine rekurrende Transplantatnephritis in 3 Monaten bis 3 Jahren in etwa 47 % der Fälle zu erwarten (50. 142).

Unsere eigenen Untersuchungen und die anderer Autoren (12. 43. 45. 127. 144. 159. 168. 328. 354. 531) zeigen dass sich bei der IGA die Immunreaktionen ganz überwiegend intramesangial und nicht basalmembranständig abspielen. Eine Ursache hierfür könnte eine besondere Beschaffenheit der Immundepots sein. Völlig unklar ist, warum die Ablagerungen von IgA so deutlich überwiegen.

Einige Autoren (250. 328) fanden IgA-SK, andere bestätigten diese Befunde nicht (6. 302). Neben IgA-Aggregaten kann auch die IgG-Subklasse IgG 4 das Komplementsystem auf alternativem Wege aktivieren (200), wir fanden keine Hinweise auf eine klassische Aktivierung des Komplementsystems bei der IGA. Es stellt sich ausserdem intraglomerulär kein IgM dar. Diese drei Gesichtspunkte erlauben unserer Auffassung nach die Arbeitshypothese, dass neben den intramesangialen IgA-Aggregaten die von uns und anderen gefundenen IgG-Depots sich aus dem Subtyp IgG 4 zusammensetzen. Die weiterhin denkbare Möglichkeit, dass es sich bei der IGA um eine antimesangiale GN handelt, konnte bislang nicht bewiesen werden. Die in der Regel langsame Progredienz der IGA weist darauf hin, dass die Immunreaktionen wahrscheinlich nicht sehr heftig ablaufen. Die in unseren Fällen nicht nachweisbaren Ablagerungen von Fibrinogen unterstützen diese Annahme. Aus den immunpathologischen Befunden ergibt sich keine Erklärungsmöglichkeit für die rezidivierende Makrohämaturie.

Wir fassen unsere Untersuchungsergebnisse bei der IGA dahingehend zusammen, dass wir für die Diagnose derselben folgende Kriterien fordern:

Es treten gehäuft Infekte der oberen Atemwege auf, die Anamnese ist ansonsten leer und der körperliche Untersuchungsbefund zeigt keine Auffälligkeiten. Obligat besteht eine Mikrohämaturie, fakultativ eine rezidivierende Makrohämaturie, evtl. eine Proteinurie mit nicht mehr als 1 g Eiweiß/l.

Bei einer nicht eingeschränkten Nierenfunktion wird eine arterielle Hypertonie nur selten beobachtet. Histologisch werden eine fokale oder eine diffuse mesangioproliferative GN diagnostiziert. Als ausschlaggebender Befund wird immunhistologisch eine Immunkomplexnephritis gefunden mit einer ganz überwiegenden und praktisch ausschliesslich intramesangial lokalisierten Ablagerungen von IgA. Im Gegensatz zu anderen mesangioproliferativen GN gibt es bei der IgA-Nephropathie Hinweise auf eine alternative Komplementaktivierung.

6. Membrano - proliferative GN (MPGN)

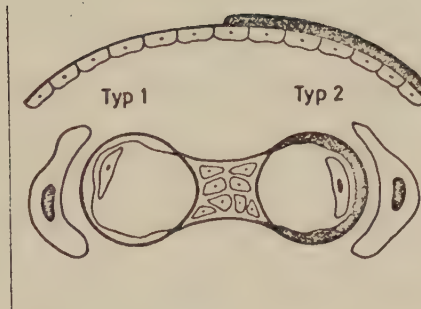
WEST beschrieb 1975 Glomerulonephritiden mit einer über Monate oder Jahre persistierenden Hypokomplementämie. Nachfolgende Untersuchungen zeigten, dass die Komplementerniedrigung nicht konstant vorhanden ist (506. 91) und der zunächst verwandte Begriff der hypokomplementämischen GN wurde durch den der mesangio- kapillären oder membranoproliferativen GN ersetzt (347. 236. 146). Das Auftreten der MPGN wird in der Literatur mit 1-17 % der GN-Fälle angegeben, wir sahen sie in 10 % unserer GN-Fälle. Die Differenzierung der MPGN in 2 histologische Typen erfolgte erstmalig unabhängig voneinander durch WEST und HABIB (505. 281. 288). Zeitweilig wurde noch eine lobuläre Variante als 3. histologische Untergruppe abgetrennt (308).

Die wesentlichen histologischen Befunde sind in der Abb. 22 zusammengefasst. Daraus geht hervor, dass die Trennung der beiden Typen eindeutig nur durch elektronenoptische Untersuchung möglich ist.

Eigene Ergebnisse

Klinik (Abb. 23-25)

Wir sahen eine MPGN bei 18 Erwachsenen (10 Frauen, 8 Männer). Das mittlere Lebensalter zur Zeit der Nierenbiopsie betrug $26,6 \pm 7,2$ Jahre. Bei 2 Patienten bestand ein Lupus erythematodes, eine Patientin hatte eine partielle Lipodystrophie.



TYP I SED (subendotheliale Depots)

Mesangium: deutliche Hyperzellularität
Mesangiummatrix verbreitert

Basalmembran: Doppelkonturierung
▪ Mesangiummatrix zwischen Basalmembran und Endothel

TYP II DIMD (dense intramembranous deposits)

Mesangium: weniger deutliche Hyperzellularität
Mesangiummatrix verbreitert

Basalmembran: Verdickung
▪ dense deposits in der lamina densa
Subepitheliale Humps

Tubuli: dense deposits in der Basalmembran

Bowman'sche Kapsel: dense deposits in der Basalmembran

Abb.22: Histologische Befunde bei membranöser proliferativer GN Typ I (SED) und Typ II (DIMD).

Bei 16 Patienten manifestierte sich die MPGN als nephrotisches Syndrom, in allen Fällen begleitet von einer Mikrohämaturie. Eine Makrohämaturie beobachteten wir in keinem Falle. Eine arterielle Hypertonie bestand bei 2 Patienten vor Eintritt der Niereninsuffizienz. Bei 13 Patienten wurde passager eine Erniedrigung des Faktors C 3 im Serum festgestellt. Zweimal wurde der Faktor C 3 NeF im Serum nachgewiesen. In der Abb. 24 a ist der klinische Verlauf von 18 Patienten mit einer MPGN zusammengestellt. 8 von ihnen (Patient Nr. 1, 2, 5, 6, 8, 9, 11, 18) entwickelten nach einer Verlaufszeit bis zu 10 Jahren eine terminale Niereninsuffizienz. Von diesen hatten mit Einsetzen der terminalen Niereninsuffizienz 5 eine arterielle Hypertonie. Von den 8 Patienten mit einer Schrumpfniere erhielten 6 ein Nierentransplantat (Abb. 24 b) (Patient Nr. 1, 2, 5, 6, 8, 9), von denen 5 eine volle Funktion aufnahmen und ein Transplantat (Patient Nr. 5) am 9. postoperativen Tag akut abgestossen wurde. Eine Patientin (Patient Nr. 1) verstarb 4 Monate nach Transplantation an einer Peritonitis unklarer Genese mit funktionstüchtigem Transplantat. Die bei 2 Patienten vor der Transplantation bestandene arterielle Hypertonie bildete sich wenige Wochen nach der Transplantation vollständig zurück. Eine leichtgradige Proteinurie nach Transplantation wurde bei 2 Patienten (Patient Nr. 1 + 8) und eine Erniedrigung von C 3 im Serum bei 3 Patienten (Patient Nr. 1, 6, 9) beobachtet.

nephrotisches Syndrom	16
Mikrohämaturie	18
C ₃ Komplement erniedrigt	13
Hypertonie vor Eintritt der Niereninsuff.	2
MPGN + SLE	2
MPGN + Lipodystrophie	1

Abb.23: Klinische Befunde bei membrano -
proliferativer GN: 18 Erwachsene (10 Frauen,
8 Männer), mittleres Lebensalter z.Zt. der
Nierenbiopsie : $26,6 \pm 7,2$ Jahre.

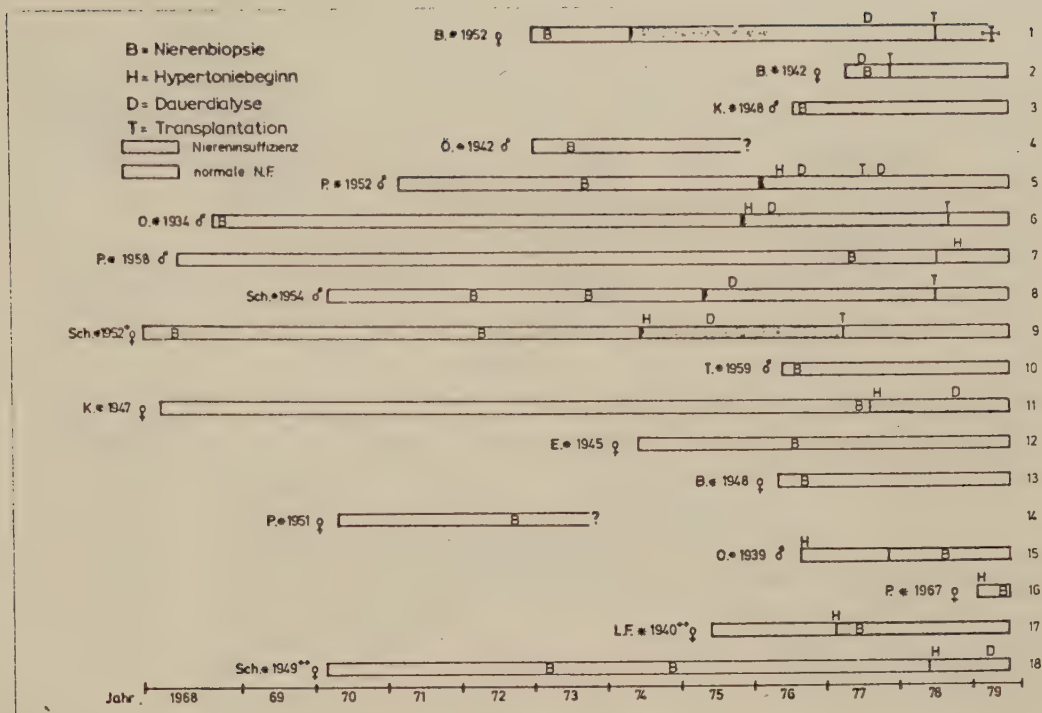


Abb. 24a: Klinischer Verlauf bei 18 Patienten mit membrano - proliferativer GN (MPGN).

* Lipodystrophie

** Lupus erythematodes

Patient	Dauer der Dialysetherap.	Beobachtungszeit nach Transplant.	Befunde September 1979				
			RR mm Hg	Hb g/100ml	Kreatinin mg/100ml	Proteinurie	C ₃ i. S.
1	10 Mon.	10 Mon. *	110/80	15,0	0,9	+	↓
2	5 Mon.	23 Mon.	115/80	15,3	1,0	±	normal
5	9 M. + 25 M.	9 Tage **	Dauerdialyse				↓
6	2 Jahre	13 Mon.	140/90	12,4	1,2	±	↓
8 ***	2,5 Jahre	15 Mon.	120/75	13,2	1,1	+	normal
9 ****	2 Jahre	19 Mon.	110/75	14,1	1,0	±	↓

* gestorben April 1979 Peritonitis

** akute Abstoßung

*** Lebendspender C₃ Nef negativ

**** C₃ Nef positiv (Dr. Peters, London)

Abb. 24b: Klinischer Verlauf bei 6 Patienten mit MPGN und Nierentransplantation.

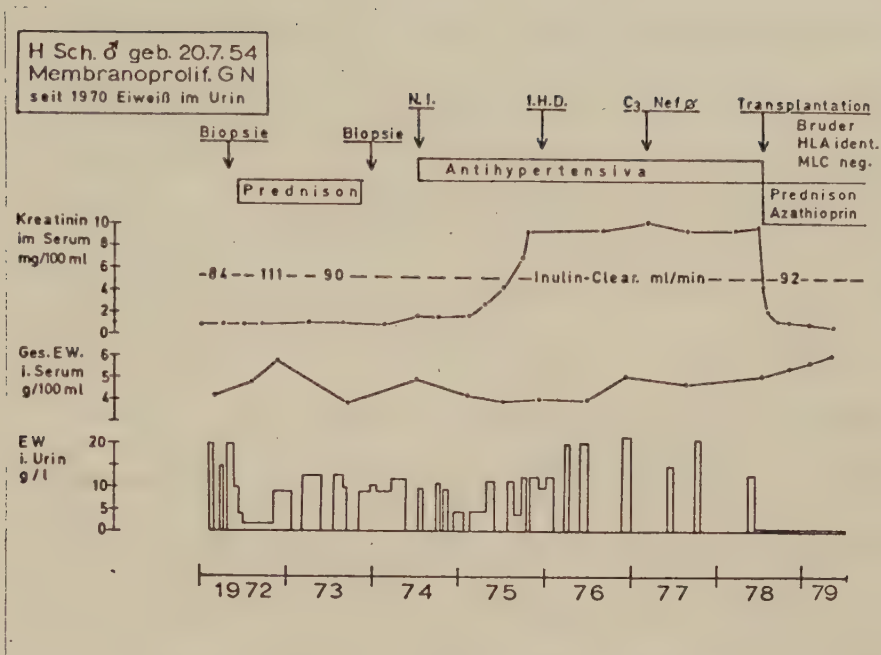


Abb.25a: Klinischer Verlauf einer MPGN (Patient Nr.9) bis zur Niereninsuffizienz (N.I.), 1. Hämodialyse (H.D.) und bis zur Nierentransplantation.

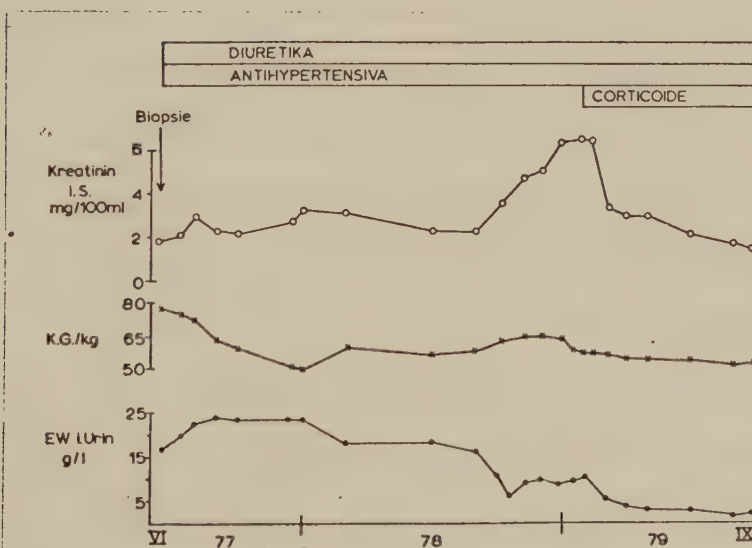


Abb.25b: Klinischer Verlauf bei einer 1940 geborenen Patientin (Nr.17) mit einer MPGN und einem Lupus erythematoses.

Eine Kontrollbiopsie des Transplantates wurde bislang nicht durchgeführt, so dass eine Aussage über eine möglicherweise bestehende rekurrierende Transplantatnephritis nicht gemacht werden kann. Beispielhaft haben wir den klinischen Verlauf (Patient Nr. 17 + 9 in Abb. 24 a) in den folgenden 2 Kurven dargestellt (Abb. 25 a u. b). Bei einer 1940 geborenen Patientin wurde eine MPGN bei Lupus erythematoses diagnostiziert (Abb. 25 b). Der Nierenbefall manifestierte sich als ausgeprägtes nephrotisches Syndrom. Während des zweijährigen Beobachtungszeitraumes kam es zu einem Kreatininanstieg bis auf 6 mg % und unter einer Medikation mit Corticoiden sowie symptomatischer Behandlung der Ödeme zur Zurückbildung des nephrotischen Syndroms sowie zu einer Besserung der Nierenfunktion. Bei einem 1954 geborenen Mann hatte sich die MPGN primär als ausgeprägtes nephrotisches Syndrom manifestiert (Abb. 25 a). Die Therapie mit Corticoiden erbrachte zwar eine Reduktion der Eiweißausscheidung und Rückbildung der peripheren Ödeme, jedoch konnte eine zunehmende Verschlechterung der Nierenfunktion nicht verhindert werden, nach 2 Jahren anhaltender kompensierter Nierenfunktion kam es zur Entwicklung einer arteriellen Hypertonie und schliesslich zur terminalen Niereninsuffizienz. Nach einer Dialyse-dauer von 2 1/2 Jahren wurde eine Geschwisterniere (MLC negativ, HLA-identisch) erfolgreich transplantiert. Bei dem Patienten besteht zur Zeit noch eine mässiggradige Proteinurie. Da auch vor der

Transplantation eine Proteinurie in gleichem Ausmasse vorlag, erscheint es möglich, dass die jetzt noch persistierende Proteinurie aus den eigenen Nieren des Patienten stammt.

Immunhistologische Befunde (Abb. 26 a, 26 a/A-E)

Charakteristischer Befund war in den 11 untersuchten Fällen eine granuläre Ablagerung von C 3, die so dicht war wie bei keiner anderen von uns beobachteten GN-Form. Stets überwog die endokapilläre Lokalisation der Depots gegenüber der mesangialen. In einem Falle fand sich isoliert C 3 endokapillär sowie im Bereich der BMK und der tubulären Basalmembran. Elektronenoptisch zeigten sich in diesem Falle bandartige Verdichtungen in der BSM der glomerulären Kapillarschlingen, der BMK und der Tubuli. Dieser Fall entsprach somit dem Typ DIMD. Frühe C-Faktoren (C 4, C1q) fanden sich in 3 Fällen, jeweils verbunden mit der Ablagerung von Immunglobulinen und C 3. Bis auf den einen Fall (Nr. 7) mit einer isolierten C 3 - Ablagerung lag in allen anderen Fällen eine Kombination von C 3 mit Immunglobulinen vor, deren Ablagerungsstärke allerdings stets deutlich zurückstand gegenüber der von C 3. Am häufigsten wurden IgG (10/11), weniger häufig IgM (8/11) und in 2 Fällen IgA identifiziert. Die Ablagerungsstärke von IgM und IgA gegenüber der von IgG war stets diskreter. In etwa jeweils der Hälfte der Fälle wurden IgG (5/10) und IgM (3/8) nur endokapillär und nicht mesangial identifiziert.

		2	3	4	5	7	10	12	13	15	16	17
		B. ♀ • 42	K. ♂ • 48	Ö. ♂ • 42	P. ♂ • 52	P. ♂ • 58	T. ♂ • 59	E. ♀ • 45	K. ♂ • 48	O. ♂ • 39	P. ♀ • 67	L.F. ♀ • 40
<u>Ablagerungsort</u>												
endokapillär	IgG	+	+					+		+		+
	IgM				+			+				+
	C ₃					+						+
	Fibrinogen				+			+				
endokapillär u. mesangial												
	IgG			+	+		+		+		+	
	IgM	+		+					+	+	+	
	IgA			+					+			
	C ₃	+	+	+	+		+	+	+	+	+	
	C _{1q}											+
	C ₄			+	+							
	Fibrinogen	+		+	+							

Abb.26a: Immunhistologie bei 11 Patienten mit membrano - proliferativer GN. Überwiegen der C₃ - Ablagerungen gegenüber den Immunglobulin-Depots. Bei Patient Nr.7 isolierte C₃-Ablagerungen.

* Geburtsjahr



Abb.26a/A + B

Überwiegend endokapillär
und weniger stark
ausgeprägt mesangiale
Ablagerungen von C3 in
einem Glomerulus bei MPGN
(IF, Anti - C3, x 250)
(Nr. 100, 101)

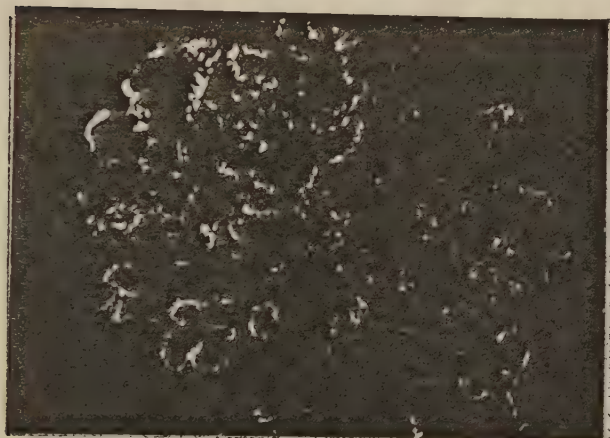


Abb.26a/B



Abb.26a/C

Fibrin(ogen)- Ablagerung
in den peripheren
Kapillarschlingen eines
Glomerulus bei MPGN.
(IF, Anti - Fibrin(ogen),
x 350)(Nr. 197)



Abb. 26a/D

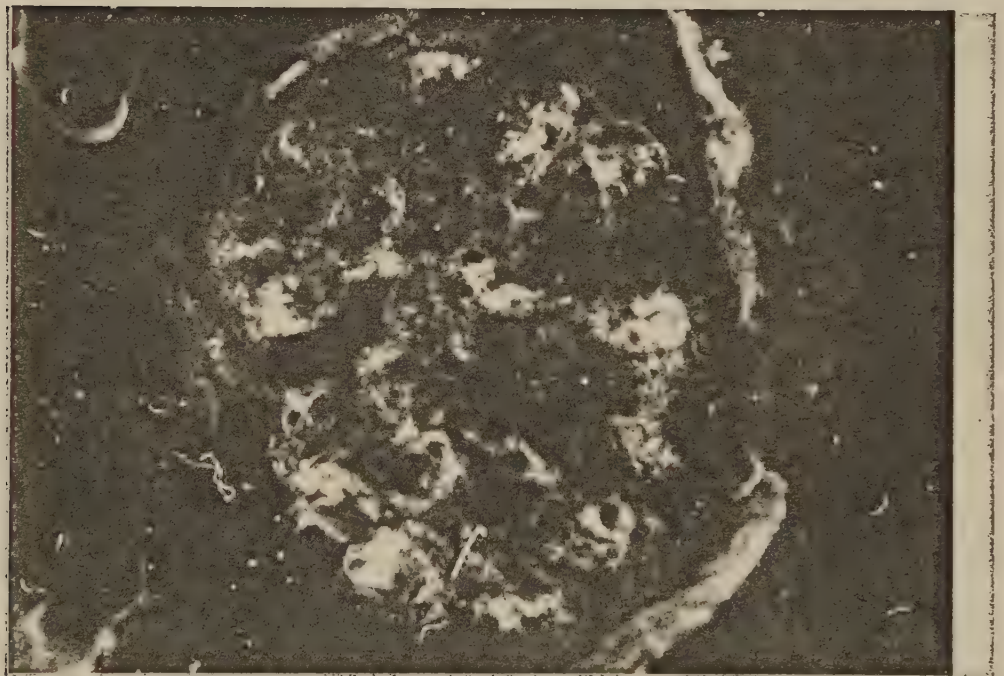


Abb. 26a/E

Granuläre Ablagerungen von C3 endokapillär,
mesangial und in der Bowman'schen Kapsel.
In Abbildung 26a/E außerdem C3 an der tubulären
Basalmembran (links oben).
(IF, Anti - C3, x 300)(Nr. 1741, B1)

Fibrinogenablagerungen in 4 Fällen waren bei insgesamt mässig starker Ablagerung 3-mal endokapillär und mesangial sowie 1-mal nur endokapillär lokalisiert. In dem akut am 10. postoperativen Tag abestossenen Transplantat fanden sich intraglomerulär keine C 3 oder IK - Niederschläge (Patient Nr. 5).

Unsere immunhistologischen Befunde bei der MPGN sind folgendermassen zusammenzufassen:

Charakteristisches Merkmal war die granuläre, überwiegend endokapilläre Ablagerung von C 3, im Falle des elektronenoptisch gesicherten Typs DIMD isoliert abgelagert und ansonsten immer kombiniert mit deutlich weniger dicht liegenden Immunglobulindepots. C 3 wurde 1-mal zusätzlich in der Bowman'schen Kapsel und an der Basalmembran der Tubuli gefunden.

Ablagerungen von Immunglobulinen im Mesangium fehlte zum Teil. Frühe Komplementfaktoren und Fibrinogen wurden selten und dann auch wenig ausgeprägt identifiziert.

Diskussion

Die MPGN ist histologisch durch eine Verbreiterung der BSM und eine Proliferation der Mesangiumzellen gekennzeichnet. Die elektronenoptische Untersuchung erlaubt die Differenzierung von 2 Typen, deren wesentlichen Befunde wir in der Abb. 22 a schematisch zusammengefasst haben. Wir haben in unserem Patienten gut einen Fall elektronenoptisch untersucht und hierbei den Typ 2 gesichert. Da bei den anderen Patienten keine elektronenmikroskopischen Untersuchungen vorlagen, können wir keine Aussage darüber machen, welchem histologischen Typ die anderen

17 Patienten zuzurechnen sind. Das Manifestationsalter der von uns beobachteten Patienten lag zwischen dem 19. und 33. Lebensjahr mit einem leichten Überwiegen des weiblichen Geschlechtes (bei Kindern kann die MPGN ab dem 5. Lebensjahre auftreten (93)). Diese unsere Beobachtung stimmt mit denen anderer Autoren gut überein (93. 236. 87. 224). Im Gegensatz zu andere Autoren (220. 221) sahen wir keine der Erstmanifestation vorausgehenden uncharakteristischen Infekte, ebenso haben wir bei keinem unserer Patienten die in Ausnahmefällen beschriebene Streptokokkeninfektion beobachtet (220). In den weitaus meisten Fällen stellten wir ein nephrotisches Syndrom fest, durchweg begleitet von einer Mikrohämaturie, in nur 2 unserer Fälle verlief die MPGN schleichend mit einer Proteinurie und Mikrohämaturie. In der Literatur wird das Auftreten eines NS bei der MPGN in etwa einem Drittel der Fälle angegeben (221). Die MPGN kann mit anderen Erkrankungen kombiniert sein. Wir sahen sie einmal bei einer Patientin mit einer partiellen Lipodystrophie (Übereinstimmung mit: 386. 295. 220. 155) und zweimal bei einem Lupus erythematoses. Andere Autoren sahen das gleichzeitige Auftreten mit anderen Erkrankungen wie zum Beispiel Malaria (509 a), rheumatoide Arthritis (352), Morbus Waldenström (294), Sichelzellanämie (382. 454. 381) oder Virusinfektionen (179. 216). Serologisch lag bei 13 unserer Patienten eine Erniedrigung des Faktors C₃ im Serum vor, ein Befund, der auch in der Literatur als charakteristisches Merkmal für die MPGN angegeben wird (34. 146. 216. 220. 221. 295. 504. 505. 506).

Diese Erniedrigung ist jedoch nicht konstant (221), worin der Grund für die normalen C 3 - Werte bei 5 unserer Patienten liegen könnte. Ein Verlaufsprofil des C 3 - Spiegels haben wir für unsere Patienten nicht angelegt. Bei 2 unserer Patienten wurde der sogenannte C 3 - nephritische Faktor (C 3 NeF) im Serum nachgewiesen. Bei einem dieser Patienten war elektronenoptisch der Typ 2 gesichert worden, bei der anderen Patientin lag die schon erwähnte partielle Lipodystrophie vor. Betont sei, dass der Nachweis einer partiellen Lipodystrophie und eines C 3 - NeF nicht gleichbedeutend ist mit einer MPGN (221. 385. 42).

Wegen seiner Bedeutung und für die weitere Diskussion sei der C 3 - NeF kurz skizziert nach Angaben aus der Literatur, wir selbst haben ihn nicht bestimmt.

Der C 3 - NeF gehört zur Gammaglobulinfraktion und er zeigt trotz seiner Antikörperstruktur keine immunologischen Aktivitäten (128. 123. 124. 129. 427. 476. 478). Die Herkunft des C 3 - NeF ist unbekannt, er persistiert auch nach der bilateralen Nephrektomie (476). Soweit die wenigen Untersuchungen für eine Aussage bislang ausreichen, ergibt sich kein sicherer Hinweis für einen Zusammenhang zwischen der Aktivität des C 3 - NeF und dem Verlauf der MPGN (504. 506. 95). Die Wirkungsweise des C 3 - NeF stellt man sich nach in vitro-Versuchen so vor, dass er zusammen mit den Faktoren B und D des Properdinsystems eine C 3-spalten-de Konvertase bilden, diese an C 3-b-Rezeptoren stabilisieren und damit fortlaufend C 3 spalten kann (412. 200. 187. 422. 515).

Die sogenannten frühen Komplementfaktoren sind an dieser Reaktion nicht beteiligt. Die Involvierung des Properdinsystems bei der MPGN zeigt sich u.a. in von anderen Autoren beobachteten Properdiner-niedrigungen im Serum einzelner Patienten (335. 384. 507).

In die serologischen Alterationen des Komplementsystems lassen sich die von uns erhobenen immunhistologischen Befunde einfügen. Bei keiner anderen GN-Form haben wir so regelmässig und so gegenüber den anderen Immunglobulinablagerungen überwiegend C 3 - Ablagerungen gefunden. Zwei Erklärungsmöglichkeiten für diesen Befund diskutieren wir: Die C 3 - Ablagerungen sind so stark, dass sie andere Ablagerungen überdecken oder es fallen tatsächlich weniger IK und andere Komplementfaktoren an. Ob die von uns und anderen gefundenen gravierenden C 3 - Ablagerungen mit der serologisch feststellbaren erhöhten Komplementaktivierung tatsächlich zusammenhängen, ist zwar naheliegend, kann aber nicht als gesichert gelten. Die von uns in 3 Fällen gefundenen frühen Komplementfaktoren weisen auf eine klassische Aktivierung des Komplementsystems zumindest in diesen Fällen hin. Fasst man unsere immunhistologischen und serologischen Befunde mit den Untersuchungen der anderen oben genannten Autoren zusammen, so ergeben sich bei der MPGN Hinweise für eine Störung des Komplementsystems, die sich als eine vermehrte C-3-Spaltung auf klassischem und alternativem Wege niederschlägt.

In der Abb. 26 b haben wir nochmals unsere eigenen immunhistologischen Befunde halbquantitativ zusammengefasst. Daraus geht hervor, dass die C 3 - Ablagerungen gegenüber denen der Immunglobuline deutlich überwiegen und von den Immunglobulinen wiederum IgG am stärksten abgelagert ist. Ausserdem stehen die mesangialen gegenüber den endokapillären Immundepots deutlich zurück. Die in einem unserer Fälle gefundenen C 3 - Ablagerungen in der Bowman'schen Kapsel und an der tubulären BSM waren elektronenoptisch mit bandartigen Verdichtungen der BSM von Glomeruli und Tubuli verbunden. Es muss offen bleiben, ob zuerst die Alteration der Basalmembranen oder zuerst die vermehrte Komplementablagerung in diesen Bereichen vorhanden war bzw. beide Veränderungen gleichzeitig sich eingestellt haben. Für die letztere Möglichkeit spricht die Beobachtung anderer Autoren, dass beide Alterationen schon wenige Monate nach einer Nierentransplantation im Transplantat nachweisbar waren (262. 168. 335. 524. 425. 431. 57. 34. 526. 143). In dem von uns immunhistologisch untersuchten Transplantat, das nach einer nicht beherrschbaren akuten Abstossungskrise am 10. postoperativen Tage entfernt werden musste, fanden sich keine intraglomerulären C-3-oder IK-Ablagerungen. Der klinische Verlauf zeigte in unserem Patientengut, dass die MPGN insgesamt eine ungünstige Prognose hat. Etwa die Hälfte der Patienten entwickelte innerhalb eines 10-Jahreszeitraumes eine terminale Niereninsuffizienz. Das initiale nephrotische Syndrom bildete sich in der Regel zurück, rezidierte in einigen Fällen und es persistierten durchgehend eine Mikrohämaturie und

	Lokalisation	
	endokapillär	mesangial
C ₃	●●●●●●●●●●●●●●●●	●●●●
Ig G	●●●●●	●●
Ig M	●●	●
Ig A	●●	●
C _{1q}	●	●
C ₄	●	●

● Immunkomplexe - Die Zahl der Punkte entspricht der Ablagerungsdichte.

Abb.26b: Schematische Zusammenfassung unserer immunhistologischen Befunde bei der MPGN. Überwiegen der C3 - gegenüber den IgG - Depots. Endokapilläre Depots stärker ausgeprägt als mesangiale.

eine Proteinurie. Bemerkenswert war bei unseren Verlaufsbeobachtungen, dass sich zum Teil nach jahrelang anhaltender normaler Nierenfunktion innerhalb kurzer Zeit eine terminale Niereninsuffizienz entwickelte und sich erst in dieser Phase eine arterielle Hypertonie einstellte. HABIB hat zwar in ihrem sehr umfangreichen Patientengut bei 5,7 % der Kinder komplette Remissionen in einem Zeitraum von 18 Jahren gesehen (221), eine Ausheilung der MPGN wurde jedoch bislang nicht beschrieben (268. 321).

7. Perimembranöse Glomerulonephritis (PMGN)

Diese GN-Gruppe wurde zuerst von JONES 1957 (256) definiert und in Anlehnung an Untersuchungen von BELL 1946 (39) als membranöse GN benannt. Von anderen Autoren wurden später folgende Synonyma gewählt:

Membranöse GN (EHRENREICH u. CHURG 1968) (152).

Epimembranöse Nephropathie (WHITE 1969) (509).

Perimembranöse GN (BOHLE 1969) (65).

Extramembranöse GN (BARIETY 1969) (32), (BERGER 1966) (48).

Nichtproliferative GN mit extramembranösen Ablagerungen (HABIB 1970) (211).

Transmembranöse Glomerulopathie (GERMUTH 1973) (189)

EHRENREICH u. CHURG (156) teilten die PMGN in vier morphologische Stadien ein:

Stadium I.: Epitheliale Immunkomplexe

Stadium II.: Spikesartige Ausziehung der BSM

Stadium III.: Einschluss der Immunkomplexe in die Basalmembran

Stadium IV.: Verschwinden der Immunkomplexe

Ein Stadium V. mit globaler oder segmentaler Vernarbung der Glomeruli wurde von anderen Autoren beschrieben (152. 342. 531). Ein weiteres Stadium VI. wurde von wenigen Autoren definiert als ein erneutes Auftreten von subepithelialen IK im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung (218. 531). Ätiologisch lässt sich eine symptomatische von einer idiopathischen Form abgrenzen (181. 531).

Zusammenfassung der histologischen und elektronenoptischen Befunde unserer Patienten:

Die 5 Fälle einer D-Penicillamin-(DPA-)-Nephropathie wurden zusätzlich elektronenoptisch untersucht, die 9 anderen Fälle an Hand von zusätzlich angefertigten Semidünnschnitten diagnostiziert. Nach den Kriterien von CHURG u. EHRENREICH sahen wir zusammengefasst das Stadium I und II je 7-mal und das Stadium III 5-mal. Das Stadium IV haben wir nicht beobachtet (Abb. 27).

Eigene Ergebnisse

Klinik (Abb. 38)

Eine PMGN wurde bei 14 Patienten (8 Männer, 6 Frauen) in einem mittleren Lebensalter von 40 Jahren beobachtet. Bei 3 Frauen mit einer seropositiven und bei 2 Männern mit einer seronegativen rheumatoiden Arthritis war eine Therapie mit D-Penicillamin (DPA) erfolgt. (Abb. 29 a). Diese Patienten waren zu keinem Zeitpunkt mit Goldpräparaten, Chloroquin oder Zytostatika behandelt worden. Die Dauer der DPA-Gabe lag zwischen 6 und 43 Monaten, die maximale DPA-Dosis betrug 1,8 g täglich. 5-41 Monate nach Therapiebeginn mit DPA wurden bei allen Patienten eine rezidivierende Mikrohämaturie, bei 3 Patienten ein nephrotisches Syndrom und bei 2 Patienten eine Proteinurie festgestellt.

Bei einem anderen Patienten mit einer PMGN bestand ein juveniler Diabetes mellitus.

2 Patienten gaben anamnestisch gehäufte Infektionen der oberen Luftwege bzw. eine rezidivierende Angina tonsillaris an. Ein SLE wurde bei allen Patienten ausgeschlossen.

Die klinischen Befunde zur Zeit der Nierenbiopsie sind in Abb. 28 zusammengefasst. 12 Patienten hatten ein nephrotisches Syndrom und 8 eine inkonstante Mikrohämaturie. Eine arterielle Hypertonie wurde bei 3 Patienten diagnostiziert. Das Glomerulusfiltrat war bei 3 Patienten erniedrigt, bei keinem Patienten bestanden Kreatininwerte im Serum von über 2,0 mg %. Die i.v. Urogramme zeigten keine pathologischen Befunde.

Der klinische Verlauf ist beispielhaft für eine Patientin mit einer DPA-Nephropathie in Abb. 29 b dargestellt: Zunächst Auftreten eines nephrotischen Syndroms unter einer Therapie mit DPA wegen einer seropositiven rheumatoiden Arthritis. Nach Absetzen der DPA-Therapie nimmt die Proteinurie in den darauffolgenden Monaten zunehmend ab und nach 22 Monaten persistieren noch eine in der Abb. 29 b nicht aufgeführte und über den ganzen Beobachtungszeitraum vorhandene Mikrohämaturie sowie eine geringfügige Proteinurie. Die Nierenfunktion zeigte während des Beobachtungszeitraumes keine wesentlichen Veränderungen. Bei den anderen 4 Patienten sistierte das unter der DPA-Therapie aufgetretene nephrotische Syndrom - ebenso wie bei der o.g. Patientin - wenige Monate nach Beendigung der DPA-Medikation.

Stadium	PERIMEMBRANÖSE GLOMERULONEPHRITIS		
	unter D - PA n = 5	bei Diab. mellitus n = 1	idiopathisch n = 8
I	5	-	2
II	3	1	3
III	2	-	3
IV	-	-	-

Abb.27: Vorkommen der Stadien I - III einer perimembranösen GN bei 14 Patienten.
Die morphologischen Stadien I - III können nebeneinander auftreten.

	n	%
Frauen	6	43
Männer	8	57
Mikrohämaturie	8	57
Proteinurie	2	14
nephrot. Syndrom	12	86
art. Hypertonie	3	21
Einschränkung des Glomerulusfiltrates	3	21
Kreatinin i.S. > 2,0 mg %	0	-

Abb.28: Klinische Befunde bei 14 Patienten mit einer perimembranösen GN (PMGN).

Patient	S	B	R	H	K
Geschlecht	w	w	m	m	w
Alter (Jahre)	58	44	36	37	21
Dauer der D-PA-Therapie (Monate)	28	6	11	10	43
Maxim. D-PA-Dosis p.d. (g)	1,8	1,5	0,9	1,8	0,9
Auftreten der Proteinurie nach Beginn der D-PA-Therapie (Monate)	6	5	9	10	41
Proteinurie g/l (max.)	13	21	28	6	6
Mikrohämaturie	+	+	+	+	+
Cholesterin mg % (max.)	320	630	770	250	550
Neutralfette mg% (max.)	167	374	236	120	100
Kreatinin i.S. mg %	1,2	0,8	1,1	1,0	0,9
Inulinclearance ml/min. zum Zeitpunkt der Biopsie	40	68	90	70	116
Nierenbiopsie nach Absetzen von D-PA (Monate)	10	1	2	1	1

Abb.29a: Klinische Befunde bei 5 Patienten mit D - Penicillamin - induzierter PMGN.

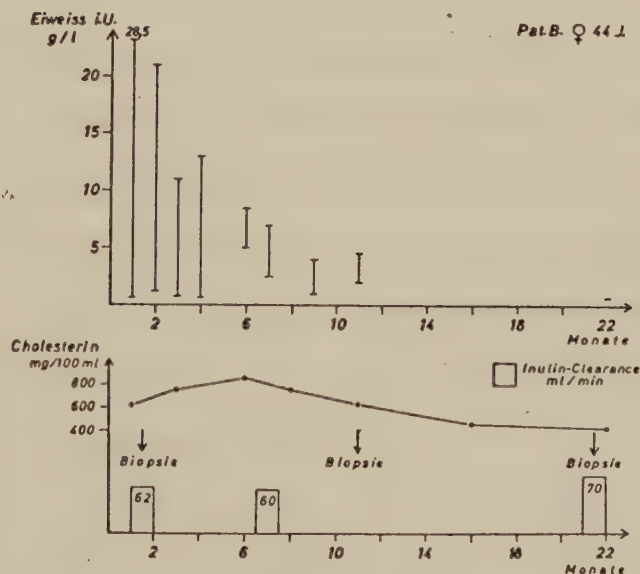


Abb.29b: Verlauf einer D - Penicillamin - induzierten PMGN bei einer 44-jährigen Frau mit seropositiver rheumatoider Arthritis. Beginn mit nephrotischem Syndrom. Keine Niereninsuffizienz.

Immunhistologische Befunde (Abb. 30, 30 A-D)

Bei allen 14 Patienten lagen diffuse und globale immunpathologische Veränderungen vor. Entlang der Aussenseite der Kapillarschlingen waren perlschnurartige granuläre Ablagerungen von IgG und C zu identifizieren. Intramesangial fanden wir bei 3 Patienten diskrete Ablagerungen von Immunglobulinen und Komplement, 2 dieser Patienten zeigten gleichzeitig eine Mesangiumzellproliferation. Von den Immunglobulinen waren am stärksten IgG und IgM dargestellt, IgA und IgD fanden sich in keinem Falle. Weniger stark ausgeprägt als die Immunglobulinablagerungen waren die in einigen Fällen bestandenen Komplementdepots, zusätzlich wurde in 3 Fällen C 4 identifiziert, C1q wurde nicht gefunden. In 2 Fällen mit Mesangiumzellproliferation fand sich diskret endokapillär Fibrinogen. Bei 2 Patienten aus der DPA-Gruppe führten wir 6 Monate nach der Erstbiopsie und nach Absetzen von DPA eine zweite perkutane Nierenbiopsie durch. Die histologischen und elektronenoptischen Befunde zeigten keine wesentlichen Diskrepanzen gegenüber dem Erstbefund, dagegen waren die subepithelialen Ablagerungen von IgG und IgM weniger stark ausgeprägt. Klinisch bestand zu diesem Zeitpunkt bei beiden Patienten kein nephrotisches Syndrom mehr.

Ablagerungsort		Ablagerungsgrad				n
		-	+	++	+++	
<u>perimembranös</u>	IgG	0	0	4	10	14
	IgM	0	2	6	6	14
	C ₃	2	10	2	0	14
	C ₄	11	3	0	0	14
<u>endokapillär</u>	Fibrinogen	12	2	0	0	14
<u>mesangial</u>	IgG	11	2	1	0	14
	C ₃	11	2	1	0	14

keine Ablagerungen von : IgA, IgD, C_{1q}

Abb.30: Immunhistologie bei 14 Patienten mit perimembranöser GN.

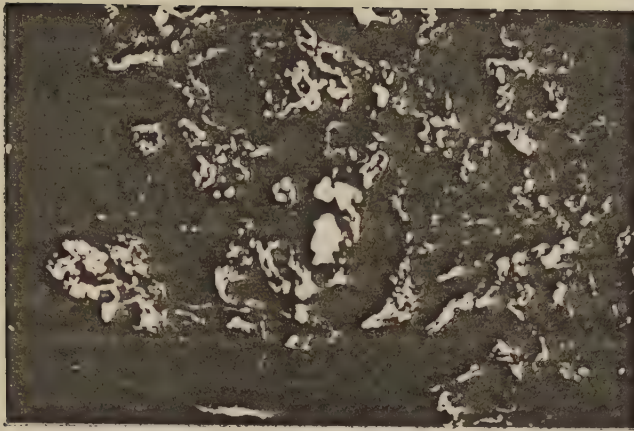


Abb.30/B:

Perlschnurartige Depots
perimembranös und mäßig
stark ausgeprägt
mesangial in einem
Glomerulus bei PMGN.
(IF, Anti - IgM, x 300)
(Nr. 1777)

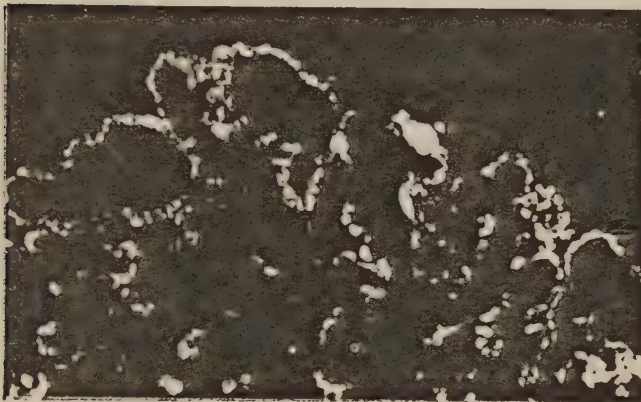


Abb.30/C:

Perlschnurartige Depots
perimembranös von
Complement bei PMGN.
(IF, Anti - C3, x 350)
(Nr. 1753)

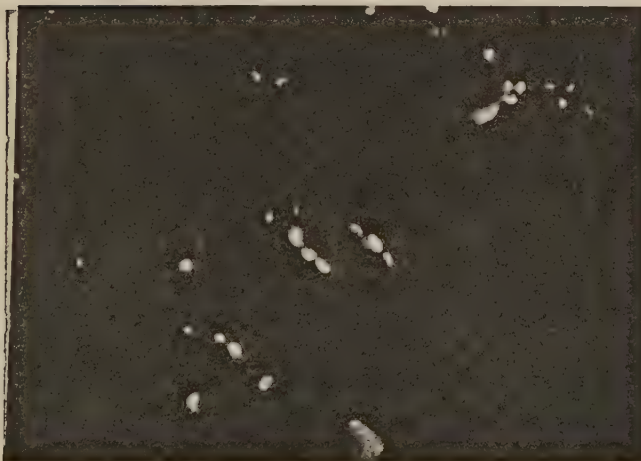


Abb.30/D:

Kontrollbiopsie 6 Monat
nach Absetzen von
D - Penicillamin :
Vereinzelte granuläre
Depots in einem
Glomerulus.
(IF, Anti - IgG, x 350)
(Nr. 1745)

Diskussion

Die PMGN hat in unserem hier vorgestellten Krankengut einen Anteil von 8 %. In der Literatur schwankt das Auftreten zwischen 5 und 15 % der Glomerulonephritiden. Das Verhältnis von Männern zu Frauen lag in unseren Fällen bei 1,3:1, in der Literatur werden Verhältnisse von 1,1:1 (105) und 1,5:1 (66) angegeben. Das durchschnittliche Lebensalter unserer Patienten betrug 40 Jahre. Wie die Erfahrung der vergangenen 10 Jahre gezeigt hat, stellt die PMGN bei Erwachsenen eine Erkrankung des höheren Lebensalters dar im Gegensatz zur MPGN (1. 65. 105. 409). Im Gegensatz zu anderen GN beobachteten wir bei der PMGN keine uncharakteristischen infektiösen Vorerkrankungen oder eine rezidivierende Angina tonsillaris.

Klinisch trat in über zwei Drittel unserer Fälle ein nephrotisches Syndrom auf, in der Literatur wird das Auftreten desselben mit etwa 85 % der Fälle angegeben (158. 475). Eine Mikrohämaturie sahen wir bei 57 % unserer Patienten, in der Literatur werden 25 % (531), 50 % (44) und 46 % (218) angegeben. Eine Makrohämaturie sahen wir in keinem Falle, andere Autoren sahen sie nur in Ausnahmefällen (93. 105). Ein Fünftel unserer Patienten zeigte bei nicht erhöhten Kreatininwerten im Serum eine arterielle Hypertonie. Auch hier schwanken die Angaben in der Literatur beträchtlich: (22 %) (150), 42 % (105), 60 % (374).

Von unseren 14 Patienten hatten 8 eine sogenannte idiopathische Form der PMGN. Das Auftreten einer PMGN in Zusammenhang mit einem Diabetes mellitus sahen wir 1-mal, was durch die Beobachtung anderer Autoren bestätigt wird(105). Ein Zusammenhang mit Infektionskrankheiten wie Malaria (7. 149), Morbus Boeck (329), Hepatitis B (191. 189) oder Syphilis (58. 82) beobachteten wir nicht, ebenso haben wir bei allen unseren Patienten maligne Erkrankungen ausgeschlossen, die immer wieder in Zusammenhang mit der PMGN beschrieben wurden (18. 118. 119. 126. 189. 265), sowie einen Lupus erythematoses (291. 435. 131). Keiner unserer Patienten hatte zu irgendeinem Zeitpunkt Goldpräparate verabreicht bekommen, die eine PMGN auslösen können (183. 264. 285. 436. 458. 470. 475). Experimentell haben wir selbst (14) und andere Autoren (368) eine Immunkomplexnephritis mit Gold auslösen können. Bei 5 unserer Patienten trat die PMGN in Zusammenhang mit einer D-Penicillamin-Therapie auf (11). Als Grunderkrankung bestand bei diesen Patienten eine rheumatoide Arthritis. Die Verknüpfung dieser Umstände bei der Entstehung einer PMGN ist in den letzten Jahren mehrfach bestätigt worden (183. 230. 222). In unseren eigenen und den von anderen Autoren beobachteten Fällen (183) trat in direktem zeitlichen Zusammenhang mit der Einnahme von DPA ein pathologischer Urinbefund auf und zwar nach einem Zeitintervall von mindestens 6 Monaten.

Nach Absetzen der Medikation bildeten sich die klinischen Befunde wieder zurück, bei unseren 5 Patienten kam es in einem Beobachtungszeitraum von 2 Jahren nicht zu einer vollständigen Rückbildung des pathologischen Urinbefundes, insbesondere persistierte eine Mikrohämaturie.

Der immunhistologische Befund der PMGN ist in unseren eigenen und den in der Literatur angegebenen Fällen (99. 152. 181. 183. 365) durch eine perl-schnurartige diffuse und globale Ablagerung von IK und C an der Aussenseite der Basalmembran gekennzeichnet gewesen. Wie wir zeigen konnten, sind an der IK-Bildung ausschliesslich IgG und IgM beteiligt, die anderen Immunglobuline haben wir nicht als Ablagerung gefunden. In allen unseren Fällen waren die IK mit einer Ablagerung von C 3 verbunden. Diese Beobachtung stimmt mit der anderer Untersucher überein, dass nämlich bei der PMGN die Kombination von IK mit C immer gegeben ist und eine isolierte Ablagerung von C oder IK nicht beobachtet wird (99. 182. 152. 531). Das Mesangium zeigte in unseren Fällen immunpathologisch einen nur sehr diskreten oder auch fehlenden pathologischen Befund. Fibrinogen-Ablagerungen sahen wir überhaupt nur in 3 Fällen in diskreter Formation endokapillär (Übereinstimmung mit: 99. 152. 182. 531). Die Einteilung der PMGN in IV verschiedene morphologische Stadien ging in unseren Fällen nicht einher mit verschiedenen klinischen Krankheitsstadien.

Wie wir zusätzlich gesehen haben, besteht teilweise eine erhebliche Diskrepanz zwischen den schon fortgeschritten alterierten Glomeruli und der noch nicht wesentlich verminderten Nierenfunktion (181. 105). In unseren Verlaufsbiopsien der DPA-Nephropathie sahen wir mit dem Rückgang der klinischen Symptomatik eine Rückbildung der IK-Ablagerungen, während eine Aussage über eine eventuell auch vorhandene histologisch sichtbare Rückbildung nach dieser kurzen Beobachtungszeit noch nicht gemacht werden konnte. Bei einer relativ kurzfristigen Beobachtungszeit brachte die Immunhistologie somit eine bessere Aussage zur Remissionstendenz als die anderen morphologischen Untersuchungen.

In der Abb. 48 haben wir unsere immunhistologischen Ergebnisse den histologischen und elektronenoptischen Befunden schematisch gegenübergestellt. Danach sahen wir, dass das immunhistologische Bild keine Unterscheidung der Stadien I-III erlaubt. Im Stadium I ist histologisch kein pathologischer Befund eindeutig zu erheben, die Diagnose ist alleine durch die Immunhistologie und/oder Elektronenmikroskopie möglich. Die Erklärung hierfür bringt der elektronenoptische Befund mit einer intakten Basalmembran und der auf der Aussenseite derselben dicht nebeneinander abgelagerten osmiophilen Depots. Ihre kugelige Form und ihre perlschnurartige Anordnung im subepithelialen Raum ist formal identisch mit dem immunhistologischen Ablagerungsmuster.

Das Stadium II ist gekennzeichnet durch eine zahnradartige Ausziehung der BSM. Im elektronenoptischen Bild schieben sich diese Ausziehungen zwischen die osmiophilen Depots, die im Stadium III von neugebildeter Basalmembran vollständig eingeschlossen werden. Das Stadium IV wiederum haben wir selbst nicht gesehen (531. 181), in dem die Basalmembran histologisch wie gelöchert erscheint, elektronenoptisch fehlen die osmiophilen Depots und immunhistologisch die Immunkomplexablagerungen. Den schweren Basalmembranalterationen stand in unseren Fällen eine geringfügige Mitreaktion des Mesangiums gegenüber (Übereinstimmung mit: 182. 531. 152. 99).

Folgende immunpathogenetische Überlegungen ergeben sich aus unseren Befunden: Es lagern sich Immunkomplexe im subepithelialen Raum ab. Wahrscheinlich handelt es sich hierbei im Analogieschluss zu tierexperimentellen Untersuchungen (189) um leicht lösliche Immunkomplexe, die die Basalmembran penetrieren. Neben den IK kommt es zu einer Komplementaktivierung. Der Nachweis früher Komplementfaktoren weist auf eine klassische Komplementaktivierung hin. Offensichtlich sind die Immunkomplexablagerungen der Stimulus zur Neubildung von Basalmembranmaterial. Dieses wiederum führt zu einem vollständigen Einschluss der Immunkomplexe in die Basalmembran. Wie von anderen Autoren beobachtet, werden schliesslich die intramembranösen Immunkomplexe abgebaut und hinterlassen ein strickleiterartiges Aussehen der Basalmembran.

Die nur geringfügige immunpathologische Mitreaktion des Mesangiums in Übereinstimmung mit dem histologischen Befund interpretieren wir dahingehend, dass die IK entweder in einem nur geringen Ausmass oder überhaupt nicht das Mesangium tangieren sondern direkt in den subepithelialen Raum gelangen. Die Prognose der PMGN, zu der wir wegen unserer kurzen Beobachtungszeiten keinen Beitrag leisten können, hängt ganz entscheidend davon ab, ob ein ursächlicher Faktor evtl. eliminiert werden kann, wie das Beispiel der DPA-Nephropathie zeigt. Bei den idiopathischen Formen sah CAMERON (99) nach 5 Jahren eine Überlebensrate von 75-80 % und nach 10 Jahren von 25 %. Eine spontane Remission kommt in 17 % der Fälle vor (150. 251. 411). Bei einem initialen nephrotischen Syndrom ist die Prognose als ungünstiger einzustufen (411).

Wir fassen unsere Befunde folgendermassen zusammen: Die PMGN stellt eine Immunkomplexnephritis dar mit idiopathischen und symptomatischen Formen, die sich klinisch und morphologisch nicht voneinander unterscheiden lassen. Der besondere Charakter der PMGN ist immunpathologisch geprägt durch den Ablagerungsort und die Ablagerungsform der IK und histologisch durch eine typische BSM-Alteration sowie eine nur geringfügige Mitbeteiligung des Mesangiums. Das vorwiegende Auftreten im mittleren Lebensalter sowie das häufige Auftreten eines nephrotischen Syndroms sind die typischen klinischen Befunde.

Wie schon im vorhergehenden Kapitel erwähnt wurde, kann bei der Verabreichung von Goldsalzen eine PMGN induziert werden, ausserdem kann es zu tubulären Schädigungen der Niere kommen (BRUN et al. 1963 u. 1964. LEE et al. 1965. WILKINSON 1970. TÖRNROTH 1974. BRASS 1969. SILVERBERG 1970). Van der BROEK (1966) diskutierte einen Gold-induzierten allergischen Pathomechanismus. STUVE (1970) hob die Rolle der Mitochondrienschädigung durch Gold hervor. Wir haben begonnen, die experimentell erzeugte Goldnephropathie unter verschiedenen Bedingungen zu untersuchen. Bei 200 - 250 g schweren, 4 Wochen alten weiblichen Wistar-Ratten haben wir eine Goldnephropathie (GON) in diskreter Ausprägung nach 4 Monaten und deutlich ausgeprägt nach 8 Monaten einer Injektionsbehandlung mit Gold erzeugt. Hierzu wurde 1.mal pro Woche bis zum 8. Monat 0,03 mg Natriumaurothiomalat i.m. injiziert. Mit Polyvinylalkohol (PVA) (MG 72000) (50 mg PVA/100 g KG s.c. täglich vom ersten bis 28. Tag, dann 14-tägig bis zum 8. Monat) wurde eine schwere Glomerulonephrose induziert, die zwischen dem 4. und 8. Monat nach Injektionsbeginn keine Unterschiede zeigte und die in der Markregion der Rinde stärker ausgeprägt war. Eine weitere Gruppe wurde zunächst mit PVA 3 Wochen lang vorbehandelt und anschliessend Gold bis zum 8. Monat injiziert wie in der ersten Gruppe. Bei keinem der Versuchstiere entwickelte sich eine höhergradige Proteinurie oder ein Kreatininanstieg trotz zum Teil schwerwiegender morphologischer Veränderungen. Bei alleiniger Goldapplikation sahen wir immunhistologisch granuläre Ablagerungen von IgG und C3, dem elektronenoptisch diskrete subepithelial osmiofile Substanzen entsprachen. Ausserdem entwickelte sich eine deutliche Verbreiterung der Mesangiummatrix und eine wechselnd starke Mesangiumzellproliferation.

Zeichen einer Mitochondrienschädigung in den proximalen Tubuli fanden wir nicht.

PVA wird vom Mesangium aufgenommen und in Speichervakoolen intramesangial abgelagert, ausserdem erfolgt ein transmesangialer Transport in die juxtaglomerulären Lymphgefäße. Wir fanden kein PVA im glomerulären Deckepithel und in den Tubuli. Nach dreiwöchiger Vorbehandlung mit PVA und anschliessender Gabe von Gold verstärkte sich massiv die glomeru- und tubulonephrotische Komponente einerseits und eine Immunkomplexnephritis war andererseits nicht nachweisbar. Ebenso fehlten jetzt die bei alleiniger Goldgabe gesehenen diskreten Verbreiterungen der Basalmembran.



Abb. 31/A: Glomeruli mit mässig stark ausgeprägten mesangialen Proliferationen. 8 Monate nach Injektion von Gold (HE, 350 x). (Nr. 811/80).
Immunhistologie + EMK: Subepitheliale Immundepots.

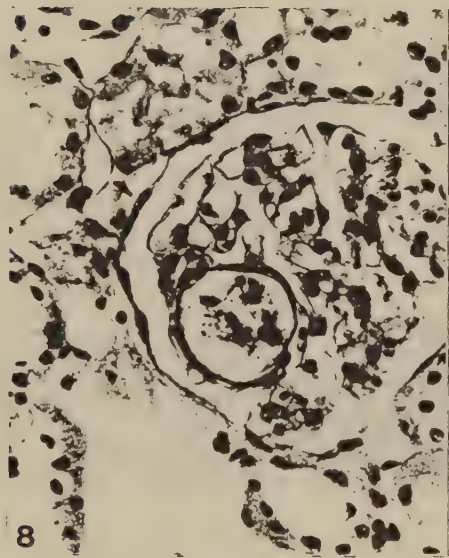


Abb. 31/B: Segmentale mesangiale Proliferation und grosse Speichervakuole in einem Glomerulus 8 Monate nach Injektion von PVA.
Immunhistologie: negativ. (HE, 300 x). (Nr. 817/80).

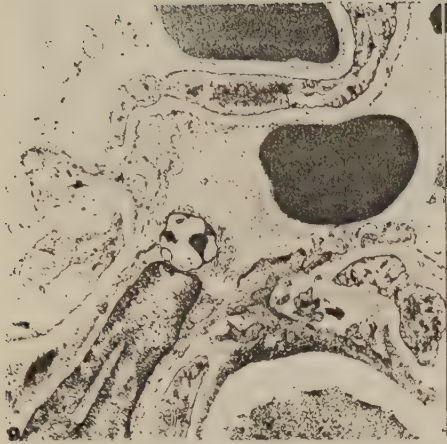


Abb. 31/C: Verbreiterung der mesangialen Matrix (links) und kleine Speichervakuole in einer Mesangiumzelle, die in das Kapillarlumen vorgeschoben ist. Rechts-basal Anschnitt einer grossen mesangialen Speichervakuole. 8 Monate nach Injektion von PVA (EMK; 4000 x). (Nr. 818/80)

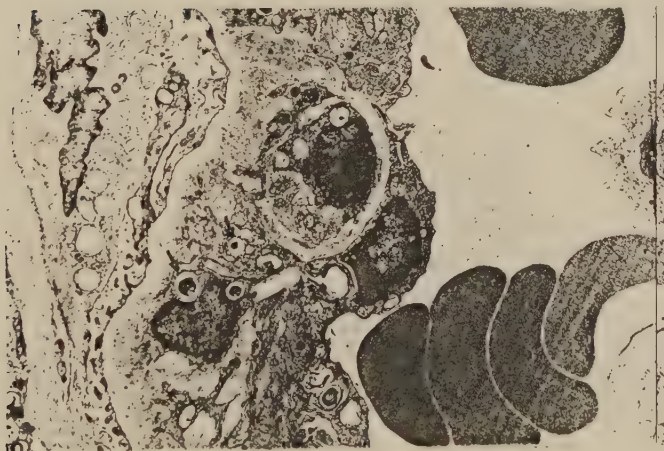


Abb. 31/D: Begrenzung einer Glomerulusschlinge durch ein breites mesangiales Proliferat mit Einschluß kleiner Speichervakuolen (Pfeile). 8 Monate nach Injektion von PVA (EMK, 3700 x). (Nr. 819/80).

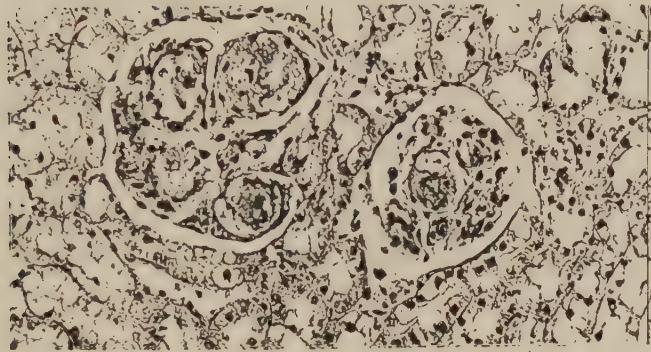
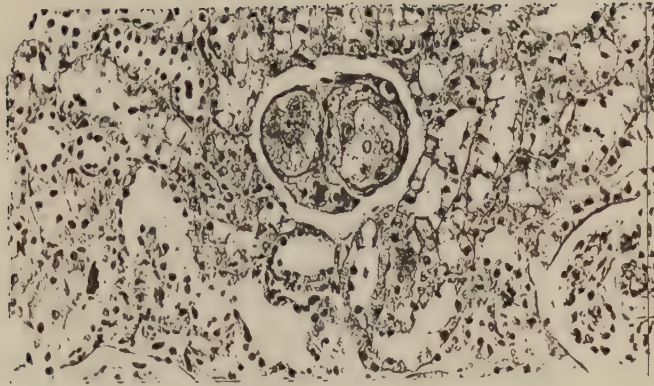


Abb. 31/E + F: Grosse glomeruläre Speichervakuolen mit Verklumpung und kleeblattförmiger Deformierung des glomerulären Schlingenapparates 8 Monate nach Injektion von PVA + Gold. Grob vakuoläre Auflockerung des Hauptstückepithels. Immunhistologie: negativ (HE, 200 x). (Nr. 812, 813/80).

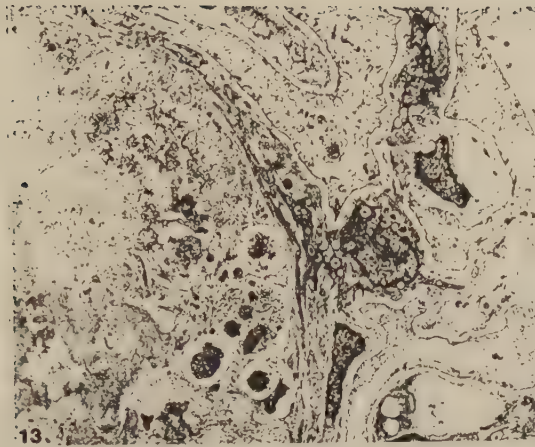


Abb. 31/G: Grosse mesangiale Speichervakuole (links) mit wechselnd dichten, teils homogenen, teils granulären Präzipitaten neben Kapillarschlingen mit intraluminalen elektronendichten Partikeln, die in Form kleiner Speichervakuolen auch in der angrenzenden Mesangiumzelle liegen. 8 Monate nach Injektion von PVA + Gold. Immunhistologie: negativ. (EMK, 1800 x). (Nr. 814/80).

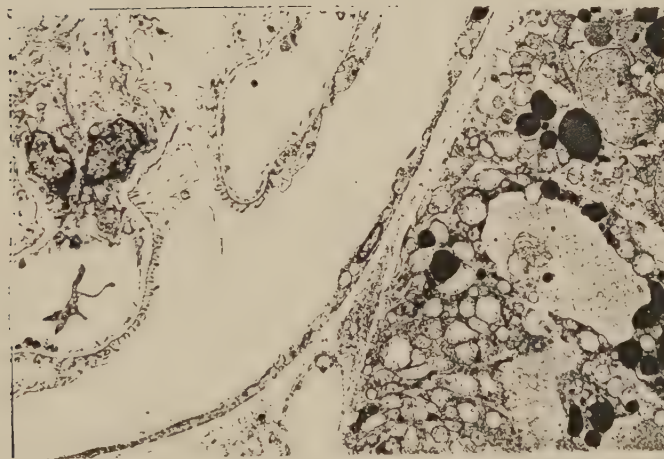


Abb. 31/H: Glomerulusanschnitt mit mesangialer Proliferation zwischen Schlingen mit noch freien Lumina. Hauptstückepithel mit zahlreichen Heterophagosomen. 8 Monate nach Injektion von PVA + Gold. (EMK, 1800 x). (Nr. 816/80).

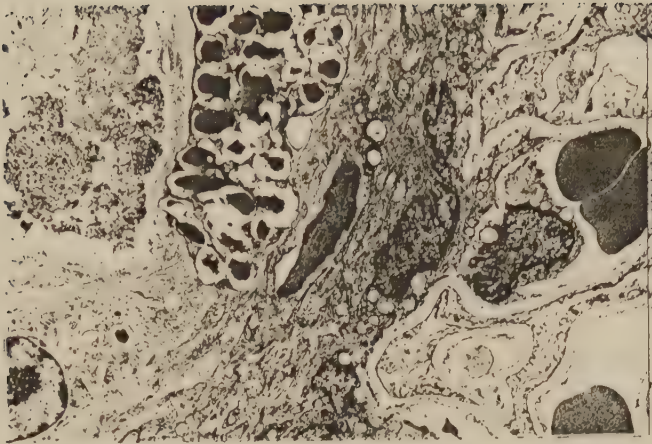


Abb. 31/K: Glomerulusschlingen mit Übergang in ein kondensiertes Mesangium neben einer großen mesangialen Speichervakuole. 8 Monate nach Injektion von PVA + Gold. (EMK, 2400 x). (Nr. 815/80).

8. Fokal-segmental-sklerosierende Glomerulonephritis (FSG)

Mit den Beschreibungen von FAHR (161), RICH (404), HABIB (213), SIEGEL (435), THOENES (467) und von BOHLE (68) wurde die FSG histopathologisch umrissen. Ihre Ätiologie, Morpho- und Pathogenese lässt viele Fragen offen. Über die Prognose gehen die Angaben in der Literatur auseinander, bedingt durch die noch relativ wenigen Langzeitbeobachtungen (17. 212. 214. 350. 483). Bei Erwachsenen scheint die Erkrankung schneller als bei Kindern fortzuschreiten (372). Die Prognose soll um so schlechter sein, je ausgedehnter die interstitielle Fibrose und die Zahl der alterierten Glomeruli sind (257. 278).

Zusammenfassung der histologischen Befunde

Im Frühstadium der Erkrankung finden sich vorwiegend juxtamedullär fokale Glomerulusalterationen. Diese bestehen aus segmentalen Sklerosierungen mit Hilusbetonung sowie Hyalinosen in einzelnen Kapillarschlingen. In den Sklerosebezirken ist die Basalmembran verbreitert. Segmentale Kapsel-synechien können vorliegen. Ausserhalb der Skleroseherde und in den nicht alterierten Glomeruli fehlt oder sind allenfalls eine minimale Mesangiumzellproliferation und Mesangiummatrixverbreiterung vorhanden. Das Interstitium zeigt zum Teil eine deutliche Fibrose und Rundzellinfiltrate. Bei 3 unserer Patienten wurden erst in einer Kontrollbiopsie 1, 2 bzw. 3 Jahre nach der Erstbiopsie fokal-segmentale Sklerosen gefunden,

die Erstbiopsie hatte eine diskrete Mesangiumproliferation gezeigt. Es wurden bei 4 Patienten insgesamt 6 Kontrollbiopsien durchgeführt, die ausnahmslos eine Zunahme der glomerulären und interstitiellen Alterationen zeigten. Die 3 akut abgestossenen Transplantate zeigten keinen histologischen Hinweis auf eine Glomerulonephritis.

Eigene Ergebnisse

Klinik (Abb. 32 u. 33)

Eine FSG wurde bei 4 Frauen und 8 Männern diagnostiziert. Das mittlere Lebensalter zur Zeit der Erstmanifestation betrug 21,5, das zur Zeit der Nierenbiopsie 23,4 Jahre. Als Vorerkrankungen gaben 7 Patienten eine rezidivierende Angina tonsillaris mit nachfolgender Tonsillektomie an. Bei 4 Patienten wurde nach einem uncharakteristischen Infekt der oberen Atemwege ein pathologischer Urinbefund festgestellt. In 4 Fällen traten als Erstmanifestation Ödeme auf - einmal während einer Gravidität - und in einem anderen Falle eine Makrohämaturie. In der Abb. 32 sind die klinischen Befunde zur Zeit der ersten Nierenbiopsie dargestellt. 9-mal wurden eine Mikrohämaturie, 5-mal eine Proteinurie, 2-mal eine isolierte Proteinurie, 7-mal ein nephrotisches Syndrom und 1-mal eine arterielle Hypertonie festgestellt.

Das Kreatinin im Serum lag zur Zeit der Nierenbiopsie in 10 Fällen unter 2,0 mg %, in 2 Fällen bei 2,1 bzw. 2,3 mg %.

4 Patienten mit nephrotischem Syndrom wurden mit Corticoiden behandelt, worunter 2-mal eine Rückbildung des nephrotischen Syndroms und 2-mal eine restierende Proteinurie sowie in allen Fällen eine persistierende Mikrohämaturie zu beobachten waren. Bei 3 weiteren Patienten mit nephrotischem Syndrom kam es unter der Therapie mit Indomethazin zu einer Rückbildung des NS, es persistierten aber 5-mal eine Proteinurie und Mikrohämaturie.

Bei einem Patienten kam es in 6 Monaten nach initial erfolgreicher Corticoidtherapie zu einem corticoidresistenten Rezidiv des NS und zu einer erneuten Rückbildung des NS unter der Kombination von Cyclophosphamid und Corticoiden mit abermals restierender Proteinurie und Mikrohämaturie.

Die klinischen Befunde zur Zeit der letzten Kontrolluntersuchung sind in der Abb. 33 zusammengefasst. Wir verfügen über eine Verlaufsbeobachtung von durchschnittlich 6 Jahren (Minimum 2, Maximum 6 Jahre) nach der Erstmanifestation. 2 Patienten hatten nach 7 bzw. 6 Jahren eine terminale Niereninsuffizienz und 1 Patient zeigte innerhalb von 12 Monaten einen Anstieg des Kreatinins im Serum von 2,3 auf 7,0 mg %. Bei 2 Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz wurde eine Nierentransplantation durchgeführt. Die 3 transplantierten Leichennieren, jeweils voll identisch im HLA-System, wurden akut abgestossen.

I	Alter z.Zt. der Erstmanifestation (Jahre)	RI ♂	SA ♀	BR ♀	FE ♀	HE ♂	HA ♂	GE ♂	SU ♂	BE ♂	EL ♂	VO ♀	BY ♂
		14	18	18	26	20	19	14	36	32	42	2	18
		19	18	18	31	21	27	17	36	33	46	17	18
		Zahl der Kontrollbiopsien	2	1	-	-	1	-	2	-	-	-	-
II	Befunde z.Zt. der 1. Biopsie												
	Mikrohämaturie	+	+	+	+	+		+	+	+		+	
	Makrohämaturie												
	Proteinurie	+					+		+		+	+	
	Nephrol. Syndrom		+	+	+	+		+		+			+
	Art. Hypertonie										+	+	
	Kreatinin z.Zt. der B.	0,9	0,9	0,5	0,7	1,2	1,1	0,8	1,5	0,8	2,1	2,3	0,8
III	Befunde am Ende der Verlaufsbeobachtung												
	Mikrohämaturie	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+
	Proteinurie	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	Kreatinin i. S.	T	0,8	0,7	0,9	0,9	T	1,0	1,8	0,9	2,5	7,0	0,8
	Zeit von der Erstmanifest. bis zur letzten Kontroll- untersuchung (Jahre)	⁷ x ²	3	3	8	3	¹⁶ x ²	14	3	2	5	15	3
	Zahl der Nierentranspl.	2					1						

T - terminale Niereninsuffizienz

x2 Verlaufsbeobachtung bis zum Beginn der Dialyse (Jahre)

Abb.32: Klinische Befunde bei 12 Patienten mit
fokal - segmental - sklerosierender GN z.Zt.
der 1. Biopsie und am Ende der Verlaufsbeobachtung.

	n
Persistenz der Mikrohämaturie	9 / 9
Persistenz des nephrotischen Syndroms	0 / 7
Persistenz der Proteinurie	5 / 5
kein n.S.. Proteinurie	5 / 7
initial fehlende, jetzt vorhandene Mikrohämaturie	1 / 3
(mittlere Beobachtungszeit 72 Monate [min.24, max. 192])	

Abb.33: Klinische Befunde z.Zt. der letzten
Kontrolluntersuchung im Vergleich mit den
Initialbefunden bei 12 Patienten mit
fokal - segmental - sklerosierender GN (FSG).

Segmental -fokale Ablagerungen	Zahl der Patienten ⁺
IgM	10
C ₃	8
IgG	2
keine Ablagerungen von IgA, IgD, IgE, C _{1q} , C ₄	10

+ davon diese Befunde 2 x in der 2.,
1 x in der 1. Kontrollbiopsie

Abb.34: Immunhistologie bei 10 Patienten
mit fokal - segmental - sklerosierender GN.

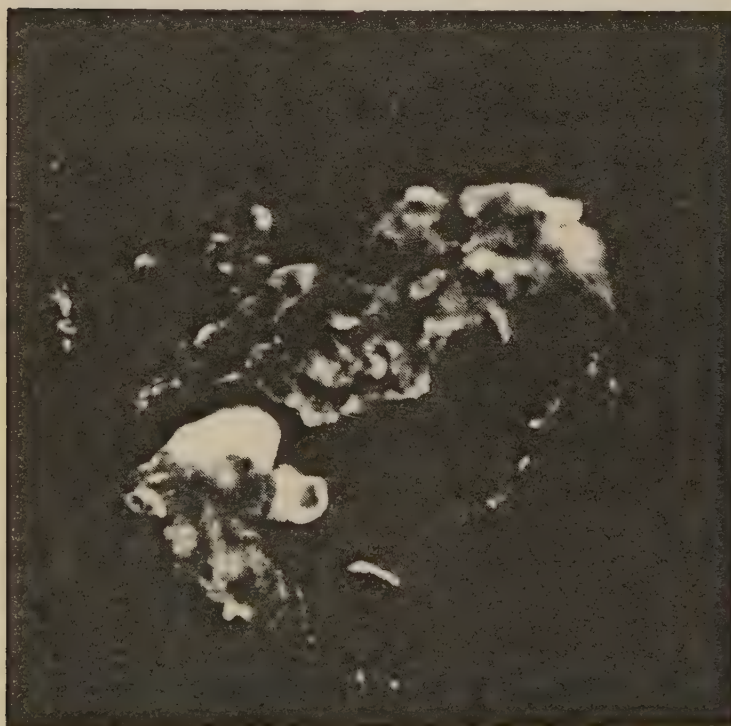


Abb.34/A: Segmentale grobschollige Depots
von IgM in einem Glomerulus bei FSG.
(IF, Anti - IgM, x 350)(Nr. 198)

Die an 10 Biopsien durchgeführten immunhistologischen Untersuchungen ergaben 10-mal fokalsegmentale granuläre Ablagerungen von IgM, 8-mal gekoppelt mit C 3 und 2-mal mit IgG. Die Immundepots waren teils fein-, teils grob-granulär bis grobschollig strukturiert, vorwiegend endokapillär und seltener mesangial lokalisiert. Ablagerungen von IgA, IgD, C1q und C 4 sowie Immundepots im Bereich des Interstitiums und der interstitiellen Gefäße wurden nicht gesehen.

Diskussion

Die FSG hatte in unserem Krankengut einen Anteil von 6,8 %, andere Autoren sahen sie in 2,9 % (66), 6,4 % (90), 7,3 % (355), 8,2 % (212) und 8,6 % (104) ihrer Fälle. In Übereinstimmung mit anderen Autoren ist das männliche Geschlecht - 3/4 unserer Fälle - bevorzugt betroffen (204. 215), andere Autoren fanden ein ausgeglichenes Geschlechtsverhältnis (92. 333). Das mittlere Lebensalter unserer Patienten lag bei 21,5 Jahren, CAMERON (98) gibt 20,8 + - 13,9 Jahre an. Eine untere Altersgrenze von 1,5, eine obere von 70 Jahren wurde beschrieben (248), d.h. die Manifestation der FSG weist eine grosse Altersspanne auf. Unsere Patienten gaben häufig anamnestisch eine rezidivierende Angina tonsillaris an. Die bei einer unserer Patienten beobachtete Erstmanifestation während der Gravidität wurde von anderen Autoren ebenso beschrieben (333).

Über die Hälfte unserer Patienten hatten ein NS, während eine isolierte Proteinurie nur selten vorkam. Die in drei Viertel unserer Fälle beobachtete Mikrohämaturie war immer von einer Proteinurie begleitet. Eine arterielle Hypertonie vor Einsetzen der Niereninsuffizienz beobachteten wir in keinem Falle, hingegen in beiden Fällen mit erhöhten Kreatininwerten im Serum. Diese klinischen Befunde stimmen im wesentlichen mit denen anderer Arbeitsgruppen überein (66. 68. 92. 98. 99. 150. 215. 217. 254. 413. 419. 531). Der Verlauf zeigte in unserem Krankengut zwar meistens eine Rückbildung des nephrotischen Syndroms, es kam jedoch in keinem Falle zu einer Normalisierung des Urinbefundes. Eine terminale Niereninsuffizienz sahen wir 3-mal nach einem Krankheitsverlauf von 7 sowie von 15 und von 17 Jahren. Andere Autoren machten in diesem Punkt folgende Beobachtungen:

21 % nach 7,5 Jahren (68), 25 % nach 2,5-13 Jahren (204), 62 % nach 15 Jahren (98), 50 % nach 10 und 25 % nach 5 Jahren (98).

Ohne auf die Therapie weiter eingehen zu wollen, da wir selbst nur einen Patient behandelt haben, so wollen wir doch die bei diesem Patienten gemachte Erfahrung mit der Corticoidresistenz des NS bei der FSG erwähnen, mit der bei Durchsicht der Literatur in etwa drei Viertel der Fälle einer FSG zu rechnen ist (204. 215. 483).

Der charakteristische histologische Befund im Frühstadium ist die Manifestation der Sklerose- und Hyalinoseherde in der Markregion und deren Fortschreiten zur Nierenrinde hin, die in der Frühphase nur Minimalveränderungen zeigt. Die Diagnose der FSG kann somit - wie wir es in 3 Erstbiopsien sahen - nicht gestellt werden, wenn das Biopsiematerial nur Nierenrindenanteile enthält. Immunpathologisch fanden wir in segmental-fokaler Anordnung Ablagerungen von überwiegend IgM und C 3, die IgG-Depots waren hingegen seltener. Im Gegensatz zu anderen Autoren fanden wir kein IgA oder Fibrinogen (357. 465. 483). Wichtig erscheint uns die Feststellung, dass in den offenen glomerulären Kapillarschlingen d.h. ausserhalb der Skleroseherde keine Immundepots von uns gefunden wurden. Damit ist unserer Auffassung nach insbesondere die eindeutige Abtrennung von der mesangioproliferativen GN mit fokalen Narben immunpathologisch möglich, da bei letzterer in den Narbenbezirken in der Regel keine Immundepots abgelagert sind. Die von anderen Autoren gesehenen Ablagerungen von IgM und C 3 in den Wänden interstitieller Gefäße beobachteten wir nicht (372. 466). Die auffallende Häufung einer kombinierten Ablagerung von IgM und C 3 wird als uncharakteristischer Befund in gesunden Nieren hin und wieder beobachtet (531), so dass man eine unspezifische Ablagerung auch bei der FSG nicht sicher ausschliessen kann.

Dagegen spricht aber unserer Auffassung nach die oben genannte Tatsache, dass bei der MPGN in den Narbenregionen keine Immundepots regelhaft gesichert werden. Bislang können wir weder über die Morpho- noch Immunpathogenese der FSG konkretes sagen. Dass sie als eigenständiges Krankheitsbild betrachtet werden sollte, darüber sind sich die meisten Arbeitsgruppen einig (248. 350. 369. 483. 68. 465). Drei Arbeitshypothesen zur Pathogenese der FSG möchten wir hier kurz erwähnen: ein auf unbekanntem Wege entstehender Kapillarschlingenkollaps führt zur entzündlichen Insudation und gleichzeitigen Ablagerungen von subendothelialen Depots (212. 204. 196. 431. 254). Die zweite diskutierte Möglichkeit ist eine primäre Schädigung des Deckepithels mit ~~es~~ nachfolgender BSM-Alteration (205) und als dritte Arbeitshypothese wird zumindest für einen Teil der Fälle die Schädigung des Glomerulus durch Corticoidtherapie diskutiert (212). Ungeklärt bleiben der Grund für die Erstmanifestation in juxtamedullären Regionen und inwieweit humorale Immunreaktionen tatsächlich eine Rolle spielen oder ob es sich nur um unspezifische Ablagerungen handelt. Bemerkenswert ist die hohe Rezidivquote in Nierentransplantaten (120. 244. 483). In den zwei akut abgestossenen Transplantaten unseres Patientengutes war erwartungsgemäss keine rekurrende Transplantatnephritis immunhistologisch identifiziert worden.

9. Minimal-change-GN (MPI-M)

Synonyma dieser glomerulären Erkrankung sind die genuine Lipoidnephrose (65) und die akute membranöse GN (498). Die MPI-M ist eine bevorzugte Erkrankung des Kindesalters (108. 214. 217) und wird bei Erwachsenen nur in etwa 10-20 % der Fälle mit einem nephrotischen Syndrom beobachtet (113. 107. 433. 101. 97. 243. 293).

Zusammenfassung der histologischen Befunde

Die Mesangiummatrix ist verbreitert. Proliferationen der Mesangiumzellen sind durch histomorphometrische Messungen quantitativ zu erfassen. Elektronenoptisch sind die Podozyten des Deckepithels miteinander verbacken.

Eigene Ergebnisse (Abb. 16 b u. 35 a)

Klinik

Eine MPI-M wurde bei 4 Männern und 1 Frau im Alter von 16, 17, 26, 39 und 61 Jahren diagnostiziert. Alle Patienten waren bis zum Auftreten eines nephrotischen Syndroms gesund gewesen, insbesondere wurden keine Angaben über vorausgegangene oder rezidivierende Infektionen vor der Erstmanifestation gemacht. Bei einem zur Zeit der Nierenbiopsie 17-jährigen Patienten trat das NS erstmalig im 3. Lebensjahre auf und war seitdem häufig rezidiert, jeweils begleitet von uncharakteristischen Infekten. Eine Mikrohämaturie bestand bei 4 Patienten und eine Makrohämaturie, eine arterielle Hypertonie wurden nicht diagnostiziert, die Nierenfunktion zur Zeit der Nierenbiopsie war bei 4 Patienten eingeschränkt.

Der Patient T. hatte ein passageres Nierenversagen (Kreatinin i.S. maximal 13 mg %) und 9 Monate nach Normalisierung der Nierenfunktion wurde eine Lymphogranulomatose diagnostiziert.

Immunhistologische Befunde

Es wurden 4 Nierenbiopsien untersucht. In keinem dieser Fälle zeigten sich intraglomerulär, im Interstitium oder in den interstitiellen Gefäßen Ablagerungen von IgG, IgA, IgM, IgD, IgE oder von Komplementfaktoren und Fibrinogen.

Diskussion

Definitionsgemäss gehören zu der MPI-M ein nephrotisches Syndrom und ein minimaler histologischer Befund. Im Gegensatz zu anderen glomerulären Erkrankungen wurden von unseren Patienten mit einer MPI-M keine positiven Angaben über infektiöse Vorerkrankungen bei der Erstmanifestation des NS gemacht. Wir beobachteten, dass Rezidive des NS häufig von uncharakteristischen Infekten begleitet wurden. Neben dem NS sahen wir bei 4 Patienten eine Mikrohämaturie, andere Autoren sahen sie bei einem grösseren Patientengut in 31,2 % (211) der Fälle. Eine Makrohämaturie trat bei keinem unserer Patienten auf, sie wird in der Literatur als Ausnahmefall beschrieben (510. 214. 217). Das Auftreten einer MPI-M im Zusammenhang mit einem Malignom (Patient T.) wurde auch von anderen Autoren beschrieben (531). Die Feststellung, dass in unseren Fällen einer MPI-M keine humoralen Immunphänomene intraglomerulär nachweisbar waren, erlaubte uns unter gleichzeitiger

Berücksichtigung des histologischen Befundes eine immunpathologische Abgrenzung dieser glomerulären Erkrankung von den oben beschriebenen proliferativen GN-Formen (siehe Kapitel II. 1.) (Übereinstimmung mit: 214. 217. 231). Keine Übereinstimmung mit: 97. 188). Zur Pathogenese der MPI-M tragen unsere Untersuchungen nur insoweit etwas bei, als humorale Immunphänomene wahrscheinlich keine ausschlaggebende Rolle spielen. Das in einem unserer Fälle beobachtete Auftreten einer Lymphogranulomatose könnte auf eine Induktion der MPI-M im Gefolge einer gestörten T-Lymphozytenfunktion hinweisen (432).

	MPI m.n.s.
	n
weiblich	1
männlich	4
Isol. Mikrohämaturie	4 ^x
Isol. Proteinurie	-
Proteinurie + Mikrohämaturie	-
Makrohämaturie	-
Nephrot. Syndrom	5 ^x
Art. Hypertonie	-
N. Funktionseinschränkung	1
N. - Insuffizienz	-
Anämie	-
	n = 5

Abb.35a: Klinische Befunde bei 5 Patienten mit minimal - change - GN.

10. Alport - Syndrom (AS)

DICKINSON (133) beschrieb 1875 eine familiäre Hämaturie über drei Generationen. Alport lenkte als erster das Augenmerk auf die Kombination von Schwerhörigkeit und Niereninsuffizienz (10). In der neueren Literatur zeigt sich, dass inzwischen unter dem Begriff des Alport-Syndroms eine zum Teil recht heterogene Gruppe von Krankheitsbildern subsummiert wird, deren gemeinsame Basis die Schwerhörigkeit darstellt (231). Um dieser Heterogenität gerecht zu werden, wäre die Bezeichnung als hereditäre Nephropathie am sinnvollsten.

Zusammenfassung der histologischen Befunde

Wir verfügen von 4 Patienten über 5 Nierenbiopsien. In diesen zeigte sich eine ~~eine~~ fokal-akzentuierte mesangioproliferative GN mit partieller interstitieller Schaumzellenbildung. Von den beiden verstorbenen Patienten TS. und KI. verfügen wir über die Obduktionsergebnisse, die im Bereich der Niere in beiden Fällen Stadien einer nicht mehr exakt klassifizierbaren Grunderkrankung zeigten. Bei dem Patienten KU. wurde im Alter von 10 und 25 Jahren eine Nierenbiopsie durchgeführt, die jeweils im Vergleich keine wesentlichen Unterschiede der glomerulären Läsionen zeigten. Die elektronenmikroskopischen Befunde von 2 Patienten ohne Niereninsuffizienz zeigten Verdichtungen und Splitterungen der glomerulären Basalmembran sowie eine ausgedehnte interstitielle Schaumzellenbildung.

Eigene Ergebnisse

Klinik (Abb. 35 D)

In zwei Familien haben wir ein Alport-Syndrom (AS) verfolgt. Ohne auf die Stammbäume im einzelnen eingehen zu wollen, sei hier erwähnt, dass in einer Generation der Familie T. (Abb. 35) von 8 und in der Familie W. von 15 Geschwistern 3 an einer terminalen Niereninsuffizienz verstorben sind. Während es sich in der Familie T. bei den Geschwistern mit terminaler Niereninsuffizienz um 3 von 5 Schwestern handelte, waren in der Familie W. 3 männliche Geschwister an der Nierenerkrankung verstorben. In der Abb. 35 sind von 6 Erkrankten aus zwei Familien die wesentlichen klinischen Befunde zusammengestellt. Von der Familie T. sind 2 Frauen mit terminaler Niereninsuffizienz und deren Söhne mit renaler Manifestation aufgeführt, bei der Familie W. handelt es sich um zwei Cousins. Eine Innenohrschwerhörigkeit lag in beiden Familien vor. Im Falle einer arteriellen Hypertonie bestand diese unabhängig vom Grad der Niereninsuffizienz. Störungen der Thrombozyten, der Gerinnung, der Immunglobulinspiegel im Serum und der Immunelektrophorese bestanden in beiden Familien nicht. Ein weiterer auffallender Befund waren bei dem Patienten KI. und TS. drei Schwangerschaftsverläufe, die jeweils mit einer EPH-Gestose einhergingen.

	Fam. I.				Fam. W.	
	TS. ♀	KI. ♀	KU. ♂	TS. ♂	TE. ♀	GR. ♀
Geburtsjahr	1935	1936	1957	1960	1927	1941
1. Biopsie (Lebensalter)	-	-	10	15	37	33
2. Biopsie (Lebensalter)	-	-	21	-	-	-
Obduktion	+	+	-	-	-	-
1. pathol. Urinbefund (Lebensalter)	n.b.	n.b.	6	12	27	17
Protein- u. Mikrohämaturie	+	+	+	+	+	+
rezidivierende Makrohämaturie	n.b.	n.b.	+	+	-	-
Kreatinin i. S. < 1,2 mg% (Lebensal.)	n.b.	n.b.	21	15	39	n.b.
Kreatinin i. S. > 1,2 mg% (Lebensal.)	n.b.	39	-	-	-	33
terminale Niereninsuff. (Lebensalter)	35	41	-	-	-	-
art. Hypertonie	+	+	+	-	+	-
Fettstoffwechselstörung	+	+	+	-	+	-
Harnsäureerhöhung i. S.	+	+	+	-	-	-
Innenohr - Schwerhörigkeit	-	+	-	+	+	+
Gestorben (Lebensalter)	43	42	-	-	-	-

n.b. - nicht bekannt

Abb.35b: Klinische Befunde bei 6 Mitgliedern aus 2 Familien mit Alport - Syndrom.

Immunhistologie

Es wurden zwei Nierenbiopsien immunhistologisch untersucht. In keinem dieser Fälle fanden sich weder Immunglobuline noch Komplementfaktoren in den Glomeruli, im Interstitium oder in den interstitiellen Gefäßen.

Diskussion

Unsere Beobachtungen einer hereditären Nephropathie zeigten, dass in der Familie T. nur Frauen und in der Familie W. nur Männer terminal niereninsuffizient (15) geworden sind bei ansonsten mehr oder weniger identischen klinischen und histologischen Befunden (Übereinstimmung mit: 135. 398. 531). Im Gegensatz zu anderen Autoren sahen wir kein nephrotisches Syndrom (275) und eine arterielle Hypertonie erst in der Phase der fortgeschrittenen Niereninsuffizienz (398). Die für das AS als charakteristisch zu bezeichnenden glomerulären und tubulären Basalmembranalterationen können alleine elektronenoptisch diagnostiziert werden. Der negative immunhistologische Befund bei unseren Patienten KU. und TS. lässt zumindest die Annahme zu, dass in der Familie T. bei der Induktion der Nephropathie humorale Immunphänomene keine ausschlaggebende Rolle spielen. Die Basalmembran-Alterationen und die Heredität der Erkrankung weisen auf eine genetisch bedingte Texturstörung der Basalmembran hin. Diskrete intraglomeruläre IK-Ablagerungen wurden beim AS in nur wenigen Fällen gesehen (175. 240. 446. 531).

11. Glomerulonephritis bei Lupus erythematodes (IN)

Von den Systemerkrankungen zeigt der Lupus erythematodes (SLE) am häufigsten eine renale Manifestation, mit der zu Beginn der Erkrankung in 3-6 % (145) und im weiteren Verlauf in 50-80% der Fälle zu rechnen ist (361. 390. 423. 438). Auch ohne pathologische Urinbefunde werden morphologische Alterationen der Glomeruli gefunden (170. 241. 361. 116. 276. 344). Das Spektrum der Morphologie umfasst Normalbefunde (170. 276. 423. 438), minimal proliferierende GN (25. 170. 189. 241. 390. 431), fokale und diffuse mesangioproliferative GN (457. 25. 390) evtl. auch mit HBM-Bildungen (438), fokal-sklerosierende GN (211. 27. 431), MPGN (390. 431) oder PMGN (438). Als histologisches Frühstadium wird eine fokale GN angegeben (232). Übergänge einer diffusen MG in eine PMGN sowie gemischte Formen einer PMGN und einer MPGN wurden beschrieben (24. 27. 116. 169. 194. 345. 390).

Zusammenfassung der histologischen Befunde:

Von den 9 Fällen hatten 2 eine fokale, 4 eine diffuse mesangioproliferative GN, einmal wurde eine MGN und zweimal eine MPGN diagnostiziert. (Abb. 38)

Eigene Ergebnisse

Klinik (Abb. 36 u. 37)

Bei 7 Frauen und 2 Männern wurde ein SLE nach den Kriterien der ARA (114) diagnostiziert in einem mittleren Lebensalter von 30 Jahren (Minimum 13, Maximum 41 Jahre). (Abb. 36)

	HO ♀	MA ♀	RG ♀	GA ♂	SE ♀	ST ♀	UH ♂	LO ♀	SU ♀
Arthralgien Beginn (Alter)	25	24	26	30	28	13	-	36	15
Diagnose des SLE (Alter)	39	24	26	37	35	13	41	37	28
Diagnose der renalen Manifestation (Alter)	44	36	26	37	50	13	43	35	23
Alter z.Zt. der Biopsie	44	36	26	37	50	13	43	37	23

Abb.36: Lebensalter von 9 Patienten z.Zt. der Diagnose eines SLE, z.Zt. der renalen Manifestation des SLE und z.Zt. der Nierenbiopsie.

	n
Kreatinin i. S. (mg %)	
< 1,2	7
2,0	1
7,0	1
Glomerulusfiltrat eingeschränkt	5
isol. Mikrohämaturie	3
isol. Proteinurie	1
Mikrohämaturie u. Proteinurie	5
nephrot. Syndrom	2
art. Hypertonie	4
Anämie	6
Leukozyten < 7000 / μ l	9
BSG - Erhöhung	8
Ges. EW i. S. 6,0 g %	2
α_2 - Globulin > 12 rel. %	2
DNA - AK - Erhöhung	6
LE - Zellphänomen positiv	9

Abb.37:

Klinische Befunde bei 9 Patienten mit Lupus - nephritis z.Zt. der Nierenbiopsie.

Die LN wurde 2, 5, 12 und 15 Jahre nach und 2-mal 2 bzw. 5 Jahre vor der und 3-mal gleichzeitig mit der Diagnose des SLE diagnostiziert. Die Symptomatik zur Zeit der Nierenbiopsie ist in Abb. 37 zusammengefasst. Ein NS trat in den 2 Fällen (Patient LO. und SU.) mit der Diagnose einer MPGN auf. Die isolierte Mikrohämaturie wurde einmal bei einer diffusen und zweimal bei einer fokalen mesangioproliferativen GN gesehen. In 5 Fällen war das Glomerulusfiltrat eingeschränkt, je einmal lag das Kreatinin bei 2,0 bzw. bei 7,0 mg %. Eine arterielle Hypertonie bestand bei 4 der 9 Patienten. Die Patientin SU. mit einer MPGN wurde ohne Therapie 5 Jahre nach der renalen Manifestation des SLE terminal niereninsuffizient. Eine andere Patientin mit einer MPGN hatte ein passageres Nierenversagen mit einem ausgeprägten NS. Sie wurde mit Corticoiden behandelt und hatte 14 Monate später ein Kreatinin im Serum von 1,5 mg % sowie eine leichte Proteinurie und Mikrohämaturie.

Immunhistologische Befunde (Abb. 38, 38 A u. B)

In allen 6 untersuchten Fällen sahen wir diffuse Ablagerungen und zwar auch in den beiden Fällen (RE, ST) mit einer fokalisiert akzentuierten mesangioproliferativen GN. Die in der Abb. 38 aufgeführten ersten 5 Fälle (HA, RE, GA, SE, ST) waren gekennzeichnet durch eine gleichzeitige mesangiale und endokapilläre (Fälle HA, GA, SE) oder durch eine ganz überwiegend endokapilläre (Fälle RE, ST) Ablagerungsform. Granuläre IgG-Ablagerungen waren hier von den identifizierten Immundepots am stärksten ausgeprägt, IgM wurde in 3 (HA, GA, SE), IgA in 2 dieser Fälle (RE, SE) gefunden. Das Komplementmuster zeigte in allen 5 Fällen diffus Faktor C 3 und C1q in 2 (HA, SE) sowie C 4 in 3 Fällen (HA, SE, ST).

IMMUNHISTOLOGIE	HA	RE	GA	SE	ST	LO
Ig G	+	+	+	+	+	+
Ig M	+	-	+	+	-	-
Ig A	-	+	-	+	-	-
C _{1q}	+	-	-	+	-	-
C ₄	+	-	-	+	+	-
C ₃	+	+	+	+	+	+
Fibrinogen	-	-	+	+	-	-
<u>Lokalisation der Ablagerungen</u>						
mesangial u. endokapillär	+	-	+	+	-	-
endokapillär	-	+	-	-	+	+
HISTOLOGIE						
fokale GN	-	+	-	-	+	-
MG	+	-	+	-	-	-
MG u. fokale Narben	-	-	-	+	-	-
membranoproliferative GN	-	-	-	-	-	+

Abb. 38: Immunhistologie und Histologie bei 6 Patienten mit Lupusnephritis (LN).



Abb.38/A: Fein - bis grobgranuläre
Depots endokapillär und mesangial in
einem Glomerulus bei mesangio -
proliferativer GN und SLE.
(IF, Anti - IgG, x 250)(Nr. 1551)

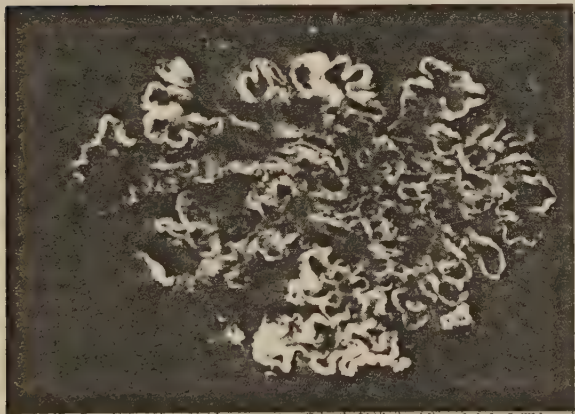


Abb.38/B: Girlandenförmige Complement -
Ablagerungen vorwiegend endokapillär
in einem Glomerulus bei membrano -
proliferativer GN und SLE.
(IF, Anti - C3, x 300) (Nr. 1779)

Endokapilläre Fibrinogendepots zeigten 2 Patienten (GA, SE). Der Fall LO mit einer MPGN zeigte im Gegensatz zu den anderen 5 Fällen diffus granuläre C 3 - Ablagerungen, die gegenüber denen von IgG leicht überwogen und von keinen anderen Ablagerungen begleitet waren.

Diskussion

In unserem kleinen Patientenkollektiv mit der renalen Manifestation eines SLE in Form von drei unterschiedlichen GN-Formen weist auf die in grösseren Kasuistiken (96. 145. 356. 392. 457) deutlicher zum Ausdruck kommenden unterschiedlichen morphologischen Manifestationsmöglichkeiten im Bereich der Niere bei dieser Systemerkrankung hin. Klinisch sahen wir seitens der Nierenerkrankung nur chronische Verläufe, während andere Autoren (96. 140) auch akute bis perakute Verläufe beobachteten. Die renale Symptomatik zeigte bei unseren Patienten keinen auf einen SLE spezifisch hinweisenden Befund. Wenn auch in 7 unserer 9 Fälle die Diagnose einer LN bei schon bekanntem SLE gestellt wurde, ergab sich diese in 2 Fällen erst nach der Diagnose einer GN. Diese Erfahrung unterstützt die Forderung, dass bei jeder GN ein SLE soweit als möglich ausgeschlossen werden sollte, insbesondere im Hinblick auf die heute gegebenen therapeutischen Möglichkeiten bei der Behandlung der LN (25. 361. 394. 457).

Immunpathologisch sahen wir ausschliesslich IK-Nephritiden. Das immunhistologische Muster zeigte in unseren Fällen keinen für eine LN spezifischen Befund (Übereinstimmung mit 96. 147. 276. 356. 390. 438). Fibrinogenablagerungen sahen andere Autoren häufiger als wir (169. 211. 245. 250. 392). Im Gegensatz zu den einen (25) und in Übereinstimmung mit anderen Arbeitsgruppen (96) sahen wir keine Immundepots in

den Wänden der interstitiellen Gefäße und keine intratubulären Immunglobulinablagerungen (189). Die vielfältigen morphologischen renalen Manifestationsmöglichkeiten des SLE sind am ehesten mit den bei dieser Systemerkrankung qualitativ verschiedenen Antigen-Antikörper-Systemen zu erklären, deren antigener Anteil sich meistens aus Kernsubstanzen zusammensetzt (3. 277). Es besteht bislang keine Einigkeit darüber, ob die Aktivität des SLE und die Menge der intraglomerulär abgelagerten IK miteinander korrelieren (147. 207. 208. 210. 354. 438).

12. Glomerulonephritis bei Purpura-Schönlein-Henoch (HSP)

Die Symptomatik der HSP mit einer Purpura der Haut, Arthralgien, abdominellen Schmerzen und evtl. Hämoptysen ist bestens bekannt (219. 340. 341). Eine Nierenbeteiligung ist in einem Drittel der Fälle zu erwarten (55), bei Erwachsenen ist diese meistens stärker ausgeprägt als bei Kindern (341. 221). Klinisch kann sie als akutes nephritisches Bild oder unter den Zeichen einer chronischen GN mit schubartigem Charakter verlaufen.

Zusammenfassung der histologischen Befunde:

In den zwei von uns gesehenen Fällen fand sich bei dem Patienten SO. eine mesangioproliferative GN mit fokalen HBM und Narben, bei Patient ST. in der ersten Biopsie eine diffuse MG und in der zweiten 6 Monate später erfolgten Biopsie eine minimalproliferierende GN.

Eigene Ergebnisse

Klinik (Abb. 39)

Bei einem 34-jährigen Mann und einer 18-jährigen Frau kam es nach einem Infekt der oberen Atemwege bzw. nach einer Angina tonsillaris zur generalisierten Purpura (Abb. 39). Bei Patient SO. war 8 Monate vorher schon einmal eine Purpura beobachtet worden. Beide Patienten hatten eine passagere Makrohämaturie sowie eine konstante Mikrohämaturie und Proteinurie.

	SO. ♂ 34 J.	ST. ♀ 18 J.	
		1. Biopsie	2. Biopsie (nach 9 Mon.)
Haut - Purpura	+	+	-
Haut - Purpura - Rezidiv	+	-	-
Arthralgien	+	+	-
AST > 200	-	+	-
Makrohämaturie	-	+	-
Mikrohämaturie	+	+	+
Proteinurie (g/l)	6,7	2,7	-
nephrotisches Syndrom	-	-	-
art. Hypertonie	+	+	-
Kreatinin i. S. (mg %)	1,1	2,7	0,7
Hämoglobin (g %)	12,1	9,4	13,2
Leukozyten (µl)	12100	16400	8300
Thrombozyten (µl)	180000	395000	280000
PTT, Quick, PTZ normal	+	+	+
IgA i. S. (IE/ml)	85	58	68
IgG i. S. (IE/ml)	130	170	140
IgM i. S. (IE/ml)	220	380	420
C ₃ i. S. (mg %)	67	150	74
Ges. EW (g %)	5,1	6,7	6,8
α ₂ - Globulin rel. %	13	12	8
<u>Histologische Diagnose</u>			
MPI			+
MG		+	
MG u. fokale HBM u. fokale Narben	+		

Abb.39: Klinische Befunde bei 2 Patienten mit Purpura Schönlein - Henoch z.Zt.der Nierenbiopsie.

Ablagerungsort	Ablagerungen	SO	ST	
			1. Biopsie	2. Biopsie
endokapillär + mesangial	Ig G	+	-	-
	Ig A	++	-	-
	C ₃	+	-	-
mesangial	Ig G	-	+	+
	Ig A	-	+	+
	C ₃	-	+	-
	Fibrinogen	+	+	-

Abb.40: Immunhistologie bei 2 Patienten mit
Purpura Schönlein - Henoch - Nephritis.

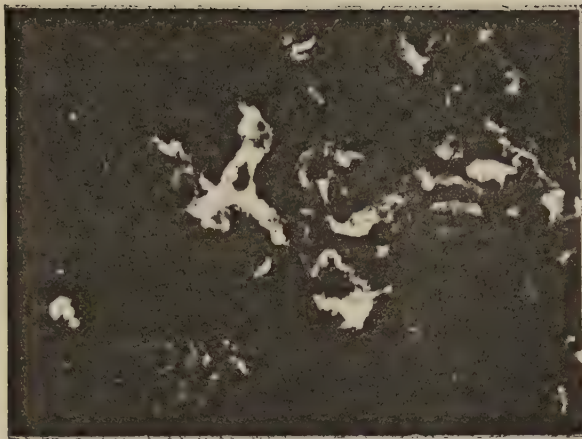


Abb.39/A: Wechselnd dichte mesangiale
Ablagerungen von IgA in einem Glomerulus
bei Purpura Schönlein - Henoch - Nephritis.
(IF, Anti - IgA, x 350)(Nr. 56)



Abb.39/B: Dichte z.Teil grobgranuläre
endokapilläre und mesangiale Immundepots
bei Purpura Schönlein - Henoch - Nephritis.
(IF, Anti - IgG, x 300)(Nr. 1672)

Ein passageres Nierenversagen und eine Anämie traten bei Patient ST. auf.

Immunhistologische Befunde: (Abb. 39/A u. B, 40)

Wir fanden in den beiden untersuchten Fällen ausser IgG, IgA, C 3 und Fibrinogen keine sonstigen Immunglobulin- oder Komplementablagerungen. Die Immundepots waren bei Patient SO. endokapillär und mesangial und bei Patient ST. sowohl in der Erst- als auch in der Kontrollbiopsie rein mesangial in granulärer Form abgelagert. Fibrinogen wurde bei beiden Patienten in der ersten Biopsie identifiziert. Die IgA-Ablagerungen bei Patient ST. waren deutlich stärker ausgeprägt als die IgG- sowie C 3 - Depots. Bei Patient SO. waren hingegen IgG und IgA gleich stark verteilt.

Diskussion

Das seltene Auftreten der HSP im Erwachsenenalter wird durch das nur seltene Vorkommen in unserem Patientengut mit einem Anteil von 1,1 % unterstrichen. Klinisch gingen unsere Fälle mit einer Makro- oder Mikrohämaturie sowie einer Proteinurie in der Akutphase einher, ein nephrotisches Syndrom beobachteten wir im Gegensatz zu anderen Autoren nicht (176. 221. 341). Das Auftreten einer HSP im Zusammenhang mit einer Streptokokkeninfektion wird in 41 % (341), im Zusammenhang mit uncharakteristischen Infekten der oberen Atemwege - wie in unseren Fällen - in 85 % der Fälle beobachtet (341).

Der Komplementfaktor C 3 blieb in unseren Fällen normal in Übereinstimmung mit der Literatur (341. 221), ebenso normal blieb in unseren Fällen im Gegensatz zu anderen Autoren (20. 472) IgA normal. In unseren Fällen wurde histologisch eine mesangio-proliferative GN diagnostiziert, von anderen Autoren wurden auch eine MPGN sowie eine RPG beobachtet (221. 231. 233. 234. 341). Immunpathologisch fanden wir in beiden Fällen eine Immunkomplexnephritis mit diffusen Immunglobulin- und Komplementablagerungen. Das immunhistologische Bild im Falle ST. war von einer IGA nicht zu unterscheiden, wie es auch in anderen Fällen beobachtet wurde (474. 362). C1q und C 4 fanden wir im Gegensatz zu C 3 nicht, was in unseren Fällen auf eine alternative Komplementaktivierung hinwies, von anderen Autoren wurden frühe Komplementfaktoren gefunden (20. 160. 167. 221. 250. 362). Die HSP kann wie im Falle des Patienten SO. episodentarig verlaufen, eine passagere Niereninsuffizienz kann, wie im Falle des Patienten ST. von uns gesehen, auftreten. Die morphologischen Nierenveränderungen und die klinischen Befunde können sich in Fällen ohne Rezidiv zurückbilden (Fall ST.), es können aber (Fall ST.) die immunhistologischen Befunde auf der anderen Seite persistieren ebenso wie die Mikrohämaturie. Bei Rezidiven eines HSP (Fall SO.) fanden wir fortgeschrittene histologische Alterationen mit Narbenbildungen, Halbmondbildungen und Fibrinogenablagerungen als Zeichen eines offensichtlich

ungünstigeren Verlaufes.

Die renale Manifestation der ansonsten generalisierten allergischen Gefäßreaktion bei der HSP manifestiert sich im immunhistologischen Präparat als Immunkomplexnephritis, die histologisch in verschiedenen Glomerulonephritisformen ihren Ausdruck findet. Unbewiesen ist bislang, welcher quantitative und/oder qualitative Unterschied der Immunkomplexe die verschiedenen morphologischen Formen verursacht. Das intrarenale Komplementmuster wies in unseren Untersuchungen auf eine Aktivierung des Komplementsystems auf alternativem Wege hin.

Stellenwert der klinischen Befunde bei
glomerulären Erkrankungen.

Eigene Ergebnisse und Diskussion (Abb. 41 u. B)

In diesem Kapitel wollen wir unsere klinischen Erfahrungen bei den in : vorhergehenden Kapiteln vorgestellten speziellen glomerulären Erkrankungen zusammenfassen und diskutieren. Zunächst besprechen wir die in der Tab. 41 a aufgeführten klinischen Daten.

Eine Heredität der GN haben wir nur beim Alport-Syndrom gesehen. Diese Angabe kann insbesondere dann von Bedeutung sein, wenn andere Symptome dieses Syndroms nur diskret ausgeprägt sind. Die Diagnose von System- und Stoffwechselerkrankungen ($n=15=8,6\%$ unserer Fälle) sowie das Auftreten einer GN in Zusammenhang mit der Einnahme von Medikamenten ($n=5=2,8\%$ unserer Fälle) ist von grosser Tragweite für den Patienten, da einerseits wegen des fehlenden spezifischen morphologischen Korrelates aus dem Nierenpunktat nicht auf deren Präsenz zurückgeschlossen werden kann und sich andererseits aus der rechtzeitigen diagnostischen Sicherung therapeutische Konsequenzen ergeben. Das haben wir am Beispiel der Lupusnephritis und der sogenannten DPA-Nephropathie gezeigt. Das Auftreten infektiöser Erkrankungen in Zusammenhang mit einer GN ist seit langem bekannt, am besten von der in der Vorantibiotikaeera häufiger aufgetretenen und von uns in

	n	Vorkommen
1. Heredität	6	Alport - Syndrom
2. Systemerkrankungen	15	SLE (9), Rheumatoide Arthritis (PMGN) (5), M. Bechterew (IGA) (1)
3. Stoffwechselerkrankungen	1	Diabetes Mellitus (PMGN)
4. Medikamente	5	D - Penicillamin (PMGN)
5. Haut - Allergien	2	MPI - 0
6. Uncharakteristische Infekte	17	AEGN (2), IGA (6), PMGN (2), FHBM (5), HSP (2)
7. Identifizierte Infektionen	2	Hepatitis (MPI - 0)
8. Angina Tonsillaris	37	MG (6), MGN (2), MPI - 0 (10), FHBM (1), IGA (8), PMGN (2), RPG (1), FSG (7)
9. Rezidivierende Pyodermien	2	RPG
10. Lipodystrophie	1	MPGN

Abb.41a: Häufigkeit anamnestisch - klinischer Daten bei den von uns beobachteten Glomerulonephritiden.

	n	AEGN	RPG	GP	MG	MPI-0	MGN	FHBM	IGA	MPGN	PMGN	FSG	AS	SLE	MPIM	HSP
Akutes Nephritisches Syndrom	48	3	6	3	9	-	5	4	-	16	-	-	-	-	-	2
Nephrotisches Syndrom	58	1	2	-	7	-	2	4	-	16	12	7	-	2	5	-
Makrohämaturie	28	3	2	3	5	4	3	2	4	-	-	-	-	-	-	2
Makrohämaturie ohne nephrot. Syndrom	17	-	1	3	-	4	1	-	4	-	-	-	2	-	-	2
Proteinurie und Mikrohämaturie	120	3	4	3	24	9	7	3	6	18	14	11	6	5	5	2
Art. Hypertonie ohne Niereninsuffizienz	35	2	3	1	11	4	4	-	-	2	3	-	2	3	-	-
Rapid-progressiver Krankheitsverlauf	9	-	6	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Chronischer Krankheitsverlauf	149	-	-	-	37	17	8	7	16	16	14	12	6	9	5	2

Zusammenfassung der Klinischen Daten.

Abb.41b: Häufigkeit und Verteilung klinischer Daten auf die von uns beobachteten Glomerulonephritiden.

A. exogene Antigene

Fremdeiweiß

Streptokokken, Staphylokokken, Pneumokokken, Enterokokken

Plasmodium malariae

Masern, Varizellen, Vaccina, Adenoviten, Coxsackie B3

persistierendes Australia - AG

B. endogene Antigene

DNS

Thyreoglobulin

Tubulusantigen

II. Bedingungen, unter denen Immunkomplexnephritiden entstehen können,
das Antigen aber nicht gesichert ist

1. Medikamente: D - Penicillamin, Gold, Heroin
2. Infektionen: bakterielle Endocarditis, Syphilis, Lepra, Filariasis,
Schistosomiasis, infektiöse Mononucleose
3. Tumoren: z.B. maligne Lymphome, Bronchialcarcinom
4. M. Boeck

III. Die glomeruläre Basalmembran als Antigen

**Abb.41c: Antigene, die eine Glomerulonephritis induzieren können; und verschiedene Bedingungen, unter denen Immunkomplex - Nephritiden entstehen, das Antigen aber bislang nicht gesichert wurde.
(nach Angaben in der Literatur)**

keinem Falle gesicherten Poststreptokokken-GN.

In der Abb. 41 c haben wir die in der Literatur angegebenen zahlreichen Infektionskrankheiten aufgeführt, die gesichert eine GN induziert haben.

Insgesamt handelt es sich dabei jeweils immer nur um Einzelbeobachtungen. Häufig ($n=17=9,7\%$)

beobachteten wir vor der oder im Verlaufe einer Erstmanifestation verschiedener GN-Formen uncharakteristische Infekte. In 21 % ($n=37$) unserer Fälle erhielten wir die anamnestische Angabe einer Angina tonsillaris. Solange der Nachweis eines Erregers bzw. eines von ihm stammenden Antigens in der

Zirkulation und im Glomerulus nicht erfolgt ist, kann aus der alleinigen Präsenz einer Infektion nicht auf deren pathogenetische bzw. ätiologische Bedeutung für die Induktion oder den Verlauf einer GN zurückgeschlossen werden. Ob unsere Beobachtung, dass sich erst nach der Manifestation einer GN z.T. uncharakteristische Infektionen entwickelt haben, als Hinweis auf eine Immundefizienz zu verwerten ist, muss hypothetisch bleiben.

Eine GN in Zusammenhang mit einer Tumorerkrankung sahen wir in einem Falle. Grundsätzlich kann die GN, wie dieser Fall gezeigt hat, lange Zeit der klinischen Tumormanifestation vorausgehen. Aus diesem Grunde gehört zu unserem Untersuchungsprogramm bei der Abklärung jeder GN-Form die intensive Fehndung nach Neoplasmen. Eine partielle Lipodystrophie ($n=1$) und eine MPGN können fakultativ miteinander kombiniert auftreten, das gleiche gilt für das Zusammentreffen eine IGA mit einer Lebercirrhose (von uns nicht beobachtet) (357).

In der Abb. 41 b haben wir einige wesentliche klinische Befunde zusammengefasst und ihre Verteilung den verschiedenen von uns beobachteten GN-Formen gegenübergestellt.

Das nephrotische Syndrom und die Makrohämaturie waren die klinisch am meisten imponierenden Leitsymptome glomerulärer Erkrankungen. Beide Symptome haben jedoch kein eindeutiges spezifisches morphologisches Korrelat intraglomerulär gehabt. Unserer Auffassung nach ist es schon alleine aus diesem Grunde unmöglich, einen sicheren Rückschluss von diesen Symptomen auf die zugrundeliegende glomeruläre histologische und immunhistologische Alteration zu schliessen. Ein nephrotisches Syndrom beobachteten wir bei einem Drittel (n=58) unserer Patienten. Selten bzw. gar nicht sahen wir es beim GP, bei der IGA, dem AS und der MPI-O. Bei anderen GN-Formen sahen wir es mehr oder weniger häufig, worauf wir im letzten Kapitel nochmals näher eingehen werden. Der Diagnose eines NS kommt insofern eine klinische Bedeutung zu, als die Letalität dieser Patienten höher ist als bei solchen ohne NS (212. 500). Ausserdem stellen die Rückbildung oder das Rezidiv eines nephrotischen Syndroms einen guten Parameter für einen Therapieeffekt dar, wie wir bei den von uns medikamentös behandelten Patienten gesehen haben. Eine Makrohämaturie (n=28=16 % unserer Fälle) hat zwar für den Patienten einen dramatischen Charakter, aus ihrer Präsenz lässt sich jedoch nach unserer Beobachtung keine positive oder negative prognostische Aussage machen,

wobei es zusätzlich keine Rolle zu spielen schien, ob die Makrohämaturie mit einem nephrotischen Syndrom kombiniert war. Voraussetzung für die perkutane Nierenbiopsie war in unseren Fällen ein pathologischer Urinbefund. Die Kombination einer Proteinurie und Makrohämaturie bestand in 120 Fällen (68 %) und verteilte sich auf alle GN-Formen. Werden im Zusammenhang mit einer histologischen Minimalläsion eine Mikrohämaturie und/oder Proteinurie gesehen und verschwinden diese beiden Symptome im weiteren Verlaufe, handelt es sich am ehesten um das Abheilungsstadium einer Glomerulonephritis. Ob im Einzelfalle allerdings eine sogenannte Defektheilung einer abgelaufenen akuten postinfektiösen GN vorliegt, kann letztlich nur der weitere klinische Verlauf zeigen und durch spätere Kontrollbiopsie abschliessend gesichert werden. Ein akutes nephritisches Krankheitsbild sahen wir bei 48 Patienten (27 %), von denen ~~aber~~ nur ein Viertel (n=12) an einer der drei beschriebenen akuten GN-Formen erkrankt waren. Aus dem akuten klinischen Bild kann unserer Auffassung nach kein sicherer Rückschluss auf die zugrundeliegende GN-Form gezogen werden. Auf die von uns beobachteten Parallelen zur primären malignen Nephrosklerose sei an dieser Stelle hingewiesen. Eine arterielle Hypertonie noch vor der Manifestation einer Niereninsuffizienz sahen wir in der Hälfte der Fälle mit akuter GN (n=6/12) und in 29 Fällen mit verschiedenen anderen chronischen GN-Formen.

Ob es sich hierbei um eine primäre d.h. schon vor der Manifestation der Nierenerkrankung existente arterielle Hypertonie oder um eine sekundäre d.h. um ein Begleitsymptom der GN jeweils gehandelt hat, liess sich im Einzelfalle nicht klären. In den von uns beobachteten Fällen war die arterielle Hypertonie in jedem Falle medikamentös gut einstellbar, eine Akzeleration zur malignen arteriellen Hypertonie sahen wir nicht. Tritt im Verlaufe einer schnell zunehmenden Niereninsuffizienz ohne bislang bekannte Nierenerkrankung eine maligne Hypertonie auf, so ist hierbei, wie unsere Erfahrung gezeigt hat, an das Vorliegen einer primären malignen Nephrosklerose zu denken.

Die glomeruläre Proteinurie spiegelt das Ausmass einer erhöhten Durchlässigkeit der BSM für höhermolekulare Substanzen wieder. Bei schweren histologischen BSM-Alterationen (Beispiele: MPGN und PMGN) bestand zwar in unseren Fällen häufig eine grosse Proteinurie, sie war aber dem morphologischen Bild insofern nicht anzusehen, als sie bei gleichbleibender BSM-Alteration ebenso auch fehlen konnte. Auf der anderen Seite kann eine grosse Proteinurie (Beispiel: MPI-M) ohne morphologisch fassbare BSM-Alterationen einhergehen. Einziger morphologischer Hinweis auf die Proteinurie ist in solchen Fällen eine Fusion der Podozyten des Deckepithels.

Die funktionelle Schädigung des Glomerulus drückt sich in einem herabgesetzten Glomerulusfiltrat aus, das wir mit der Kreatinin- bzw. Inulinclearance erfasst haben. Erst bei einer fortgeschrittenen Einschränkung des Glomerulusfiltrates kommt es zum Anstieg des Kreatinins im Serum. Es überraschte immer wieder in unseren Fällen die Diskrepanz zwischen einer evtl. noch normalen oder wenig herabgesetzten Einschränkung des Glomerulusfiltrates und den zum Teil schon schwerwiegenden morphologischen Glomerulusalterationen, was nicht alleine mit dem kleinen anatomischen Ausschnitt eines Nierenpunktatzylinders erklärbar ist. Vielmehr ist hypothetisch anzunehmen, dass der Glomerulus funktionelle Reserven hat, die sich in dem immunhistologischen und histologischen Befund nicht widerspiegeln.

Bei den von uns beobachteten GN-Fällen sind die allgemeinen Entzündungszeichen wie Fieber, BSG-Beschleunigung und Leukozytose nur sehr beschränkt verwertbar gewesen. In unseren Fällen war die BKS massiv bei der RPG beschleunigt sowie erwartungs gemäss bei Patienten mit nephrotischem Syndrom deutlich erhöht. In anderen Fällen war sie eher als differentialdiagnostischer Parameter zu betrachten, insbesondere bei der Suche nach Systemerkrankungen, begleitenden bzw. abgelaufenen Infektionen oder konsumierenden Prozessen. Eine Anämie vor Einsetzen einer Niereninsuffizienz beobachteten wir unter den GN-Formen nur beim GP, während sich dieses z.B. bei der RPG erst parallel mit der Zunahme einer Niereninsuffizienz entwickelte.

Auf die meistens nur diskret ausgeprägte hämolytische Anämie bei der PMNS haben wir hingewiesen. Sogenannte Fragmentozyten im Differentialblutbild sahen wir bei den hier aufgeführten Fällen nur im Falle der PMNS.

Die Aussagekraft der bei unseren Patienten durchgeführten immunserologischen Befunde ist - von wenigen Ausnahmen abgesehen - im Verhältnis zum differenzierten glomerulären Entzündungsprozess nicht gross gewesen. Die quantitative Bestimmung der Immunglobuline im Serum zeigte allenfalls uncharakteristische Verschiebungen oder in Einzelfällen Anstiege einzelner Immunglobuline wie z.B. von IgA bei der IGA. Nach spezifischen Antikörpern sollte zwar immer gefahndet werden, jedoch ist in der Summe die Chance für einen positiven Befund gering. Die Bestimmung von Immunkomplexen im Serum könnte nach ersten vorliegenden Erfahrungen anderer Autoren in der Zukunft aussagekräftiger werden (73). Der positive Nachweis eines C 3 - NeF im Serum weist auf das Vorliegen einer MPGN hin, der negative Befund schliesst eine MGN aber nicht aus. Paraproteine wurden in unserem Krankengut nicht gefunden. Von den Komplementfaktoren ist die Bestimmung der Faktoren C 3 und C 4 sinnvoll (Beispiel: AEGN, MPGN). Bei einem entsprechenden klinischen Verdacht ist die Isolierung von Viren, Bakterien oder Parasiten anzustreben. Wir selbst haben allerdings bei unseren GN in keinem Falle einen Erreger isoliert, der für die Induktion der GN hätte verantwortlich gemacht werden können.

Fassen wir unsere klinischen Beobachtungen zusammen, dann bestätigt sich die in den vergangenen Jahren immer wieder gemachte Erfahrung, dass einzelne Symptome zwar gewisse Hinweise, aber keine eindeutigen Rückschlüsse auf eine der verschiedenen glomerulären Erkrankungen erlauben, und insbesondere erlaubt das klinische Bild keinen Rückschluss darauf, ob die vorliegende glomeruläre Erkrankung durch humorale Immunreaktionen ausgelöst wird. Andererseits ist die Einbeziehung klinischer Symptome unverzichtbar bei prognostischen Fragestellungen und bei der Klassifikation morphologischer Befunde sowie bei Aussagen zur Pathogenese, worauf im letzten Kapitel näher eingegangen wird.

IV. Verschiedene immunhistologische Befunde bei glomerulären Erkrankungen mit humoralen Immunphänomenen

Zusammenfassung der eigenen Ergebnisse (Abb. 42)

In diesem Kapitel wollen wir die von uns erhobenen immunhistologischen Befunde zusammenfassen. Mit der in der Abb. 42 aufgeführten Unterteilung unserer Befunde wollen wir keinen Vorschlag zu einer neuen Nomenklatur machen, sondern vielmehr die von uns gefundenen verschiedenen Ablagerungstypen verdeutlichen. Nach dem AK- bzw. IK-Charakter lässt sich eine Gruppe mit linearen von einer solchen mit granulären Ablagerungen abtrennen, wobei letztere in unserem Untersuchungsgut zahlenmässig weit überwog. Der lineare Typ lässt sich wiederum in einen solchen mit (GP) und einen solchen ohne zusätzliche pulmonale Manifestation (von uns nicht beobachtet) unterteilen. Die AK sind hierbei in unseren Fällen vom IgG-Typ gewesen, einen IgA-Typ sahen wir nicht. Soweit Komplementfaktoren in diesen Fällen nachweisbar gewesen sind, waren diese immer granulär abgelagert.

GN-Formen mit ausschliesslich granulären Ablagerungen werden als Immunkomplexnephritiden bezeichnet.

Eine Differenzierung des immunhistologischen Bildes ist nach der Ausdehnung, Art und Anordnung der Depots möglich. Da bei einem diffusen immunhistologischen Befund histologisch fokale Läsionen vorliegen können, ist die Unterteilung in diffuse (n=134) und fokale (n=10) Ablagerungsmuster wichtig.

Immunhistologischer Typ	n	Glomerulonephritis - Form														
		AECN	RPG	GP	MG	MPI-0	MGN u. FHBM	IGA	MPGN	PMGN	FSG	AS	SLE	MPIM	HSP	
A. Linearer Typ																
- mit pulmonaler Manifestation	3			+												
Typ IgG	0															
Typ IgA	0															
- ohne pulmonale Manifestation	0															
B. Granulärer Typ																
a. Ausbreitung der Ablagerungen																
1. diffuse Form	134	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+	
2. fokal - segmentale Form	10										+					
b. Ablagerungsmuster und/oder vorwiegender Ig- od. C - Typ																
1. IgA - Typ (mesangial)	16							+							+	
2. IgG - Typ (mesangio:kapillär)	49				+		+									
(endokapillär)	9					+										
3. IgM - C ₃ - Typ (segment. -fokal)	10										+					
4. C ₃ - Typ (endokapillär)	11															
5. Perlschnurtyp (perimembranös)	14															
6. HUMP - Typ (kapillär)	3	+														
7. Fibrinogen - Typ (ex:trakapillär)			+	+												
diffus	7						+									
fokal	7															
C. Complement - Typ																
1. Ablagerung früher C-Faktoren (C _{1q} , C ₄)	82		+		+	+	+			+			+			
2. keine Ablagerung früher C-Fakt.	46	+		+				+	+		+				+	

Abb. 42: Zusammenstellung der von uns beobachteten immunhistologischen Typen und ihre Zuordnung zu den verschiedenen Glomerulonephritisformen.

Die Differenzierung der segmentalen und globalen Ablagerungsformen ist nach unserer Erfahrung vor allem notwendig bei der nicht unproblematischen Differentialdiagnose fokaler GN-Formen insbesondere der FSG. In der Abb. 42 haben wir die granulären Ablagerungstypen in 7 verschiedene Gruppen unterteilt.

Den "IgA-Typ mesangial" haben wir bei der IGA und dem HSP beobachtet. Als " IgG-Typ " stufen wir granuläre Ablagerungen mit einem Überwiegen von IgG ein, meistens kombiniert mit C 3 und evtl. mit IgA und/oder IgM. Die zugehörigen histologischen Diagnosen unserer Fälle gehen aus der Abb. 42 hervor. Der "M-C 3-Typ" (n=10) war charakterisiert durch eine fokal-segmentale Ablagerung von IgM und C 3 und wurde von uns nur bei der FSG gesehen. Unter einem sogenannten "C 3-Typ" (n=11) verstehen wir ein immunhistologisches Bild, in dem die Ablagerung von C3 gegenüber denen der Immunglobuline überwiegt. Dieser Typ trat in unseren Fällen nur bei der MPGN auf (n=11) und wird aber auch von anderen Autoren im Abheilungsstadium der akuten postinfektiösen GN beschrieben. Wenn C 3 zusätzlich in der BMK oder an der tubulären BSM gefunden wird, so handelt es sich am ehesten um den Typ DIMD der MPGN (n=1). Einen sogenannten "Perschnurtyp" (n=14) haben wir als charakteristisches immunhistologisches Merkmal bei der PMGN gesehen.

Die IK setzen sich hier ganz überwiegend aus IgG und IgM zusammen, in der Regel begleitet von C 3. Als "Humtyp" (n=3) bezeichnen wir grob-granuläre, sternenhimmelartig angeordnete Ablagerungen, die bei der AEGN zu beobachten waren, allerdings ohne Kenntnis des histologischen Befundes nicht als typisch einzustufen waren. Der sogenannte "Fibrinogen-Typ" (n=14) charakterisierte nicht eine bestimmte GN-Form sondern bedeutete nur, dass Fibrinogen im BMR und zwar im Bereich von Halbmonden lag. Eine diffuse Fibrinogenablagerung sahen wir bei der RPG und dem GP, eine fokale bei der MG mit fokalen Halbmonden. Die Unterteilung der immunhistologischen Befunde nach den Komplementmustern erbrachte allenfalls eine vorsichtige Aussage zur Pathogenese nicht aber zur Klassifikation, wie in den einzelnen Kapiteln gezeigt wurde.

V.a) Steigerung der Aussagefähigkeit klinischer und histologischer Befunde unter Einbeziehung der Immunpathologie bei der allgemeinen Pathogenese der GN

Unsere immunhistologischen Untersuchungen erstreckten sich auf die Darstellung intraglomerulärer humoraler Immunphänomene. Die Beschreibung und Interpretation erfolgte nach der halbquantitativen und qualitativen Zusammensetzung der Immundepots sowie nach deren intraglomerulären Lokalisation (Abb. 3 a), wobei die Unterteilung des Glomerulus in verschiedene Reaktionsräume zweckmässig war (Abb. 3 b). Nach den darstellbaren Immunphänomenen, die wir in der Abb. 3 c zusammengestellt haben, handelte es sich bei dem Grossteil der von uns gesehenen GN-Formen im IK-induzierte Gewebsschäden, die im Analogieschluss zu tierexperimentellen Ergebnissen nach folgendem immunpathogenetischen Prinzip entstanden sein können: Nach der Aufnahme exogener Antigene oder nach Freisetzung endogener Antigene sowie nach deren Verteilung und unspezifischen Elimination (Abb. 1) kommt es zur Bildung von Antikörpern, die sich in der Zirkulation mit löslichen Antigenen zu unlöslichen Immunkomplexen zusammensetzen können und u.a. auch den Glomerulus passieren. Des weiteren können sich spezifische Antikörper, deren Bildung nach Sensibilisierung durch basalmembranartiges Material induziert wird, direkt an der glomerulären

Basalmembran fixieren und somit einen ortsständigen Immunkomplex bilden. Weiterhin muss angenommen werden, dass sich zirkulierende Antigene primär an der Basalmembran fixieren und sich erst sekundär entsprechende Antikörper an diese anlagern können. Aus diesen pathogenetischen Möglichkeiten ergab sich die Einteilung in eine Immunkomplexnephritis und eine Antibasalmembrannephritis (Abb. 3 c). Die Bildung von IK stellt grundsätzlich eine physiologische Reaktion des Organismus dar zur Abräumung endogener und exogener Antigene. Die Zahl inapparent bleibender IK-Bildungen und nachfolgender intraglomerulärer IK-Ablagerungen ist unbekannt (462). Die Grösse, Löslichkeit, Persistenz und Menge der IK bestimmen die aus ihrer Ablagerung resultierenden Gewebsschäden. Während der Nachweis zirkulierender Anti-BSM-AK in der Regel gelingt, stösst der auf bestimmte GN-Formen hinweisende relevante Nachweis von IK im Serum derzeit noch auf Schwierigkeiten. Experimentelle Untersuchungen mit verschieden grossen IK (Modell der BSA-GN) zeigen, dass grosse unlösliche IK vom RES phagozytiert werden (317. 319. 320), kleine lösliche IK (MG weniger als eine Mio.) können die glomeruläre BSM direkt passieren und sich im subepithelialen Raum ablagern, weniger gut lösliche IK (MG mehr als 1 Mio.) gelangen in den subendothelialen Raum und können in das Mesangium abdrainieren (165. 189). (Abb. 43 a)

IMMUNKOMPLEX - NEPHRITIS

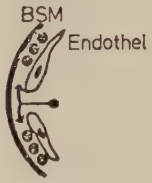
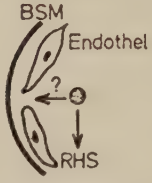
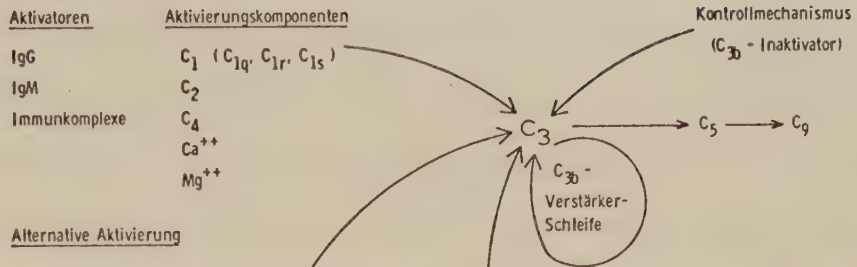
<u>AG-AK-Relation</u>	AG > AK	AG = AK	AG < AK
<u>Molekulargewicht</u>	< 1Mio.	1Mio.	> 1Mio.
<u>Immunkomplex - Transport</u>			
<u>Immunkomplex - Ablagerung</u>	subepithelial	subendothelial + mesangial	RHS

Abb.43a: Intraglomeruläres Verhalten von Immunkomplexen.
(nach Germuth + Rodriguez 1973)

COMPLEMENTAKTIVIERUNG

Klassische Aktivierung



Alternative Aktivierung

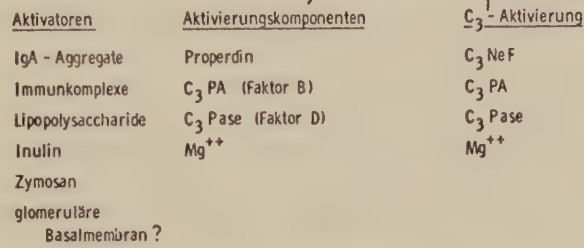


Abb.43b: Complementaktivierung (nach Brenner 1978)

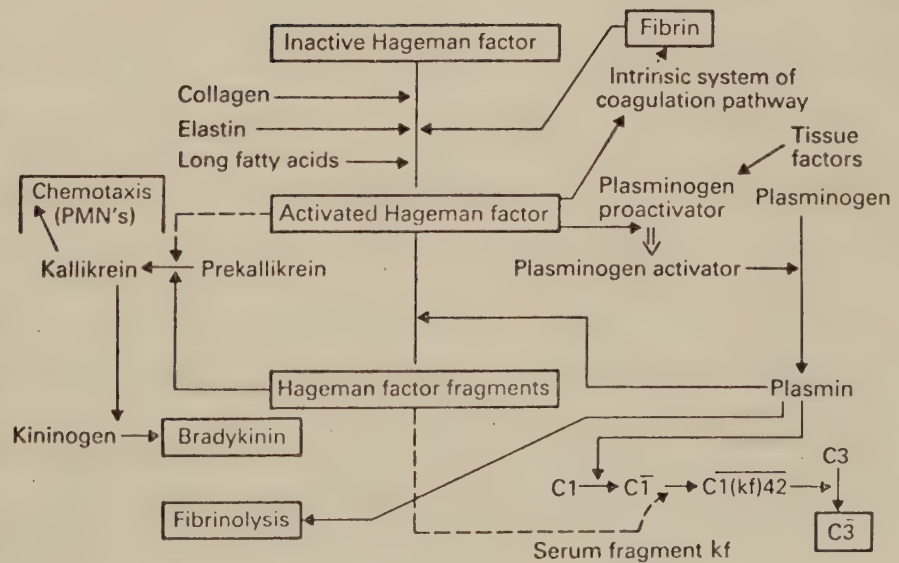


Abb.43c: Beziehungen zwischen Hämostase, Complement - und Kininsystem. (B.Albini 1979)

Der Stofftransport aus dem endokapillären Raum in das Mesangium kann durch Tracer-Substanzen wie Peroxydase, Katalase, Kohle, PVA dargestellte werden (14. 68. 202. 484). Inwieweit bei humanen GN eine Insuffizienz des Mesangiums eine GN induziert oder zumindest den Verlauf beeinflusst, kann bislang nur hypothetisch angenommen werden (428). Ebenso kann nicht als gesichert gelten, in welchem Ausmass IK direkt zu einer toxischen Gewebsschädigung führen, wie tierexperimentell gezeigt werden konnte.

Immunhistologisch wird in der Regel der Antikörperanteil des Immunkomplexes dargestellt, die Identifizierung des antigenen Teils gestaltet sich wegen seiner weitgehenden Abdeckung durch Antikörper methodisch schwieriger und gelingt entsprechend nur in einem Teil der Fälle (Abb. 41 c) (523).

Immunkomplexe oder spezifische Antikörper können tierexperimentell zwar eine Proteinurie hervorrufen, sie führen jedoch nicht zu schwerwiegenden Glomerulusalterationen. Hierzu ist die Einschaltung von Enzymsystemen (Komplement-, Properdin-, Gerinnungs-, kinin- und Prostaglandinsystem) und zellulären Blutelementen notwendig, die sich partiell immunhistologisch darstellen lassen (Abb. 3 D).

Das wichtigste Enzymsystem, dessen Aktivierung durch immunologische und nichtimmunologische Faktoren erfolgt (Abb. 43 D), ist das Komplementsystem.

Im Mittelpunkt des Komplementsystems steht der Faktor C 3, der durch verschiedene Konvertasen gespalten werden kann und zur Aktivierung nachfolgender Komplementfaktoren führt. Die klassische Aktivierung einer Konvertase erfolgt über die Faktoren C1q, C1r, C1s, C 2 und C 4. Alternativ kann C 3 über die Aktivierung des Properdinsystems sowie durch den Serumfaktor C3-NeF erfolgen.

Am häufigsten liess sich in unseren Untersuchungen intraglomerulär die Kombination von Faktor C 3 mit IgG nachweisen. Stellen sich immunhistologisch die Faktoren C1q und C 4 (Komponenten der klassischen Komplementaktivierung) nicht dar, kann eine Aktivierung des Komplementsystems auf alternativem Wege angenommen werden (56. 347. 447. 476. 507. 332. 489. 410).

Als weiteres Enzymsystem wird bei der GN die Hämostase aktiviert (259. 270. 271. 324), als deren Endprodukte wir Fibrinogen immunhistologisch dargestellt haben. Prognostisch ungünstige GN-Formen wiesen vor allem ausgedehnte Fibrinogenablagerungen auf, in Übereinstimmung mit anderen Autoren (110. 342). In der Abb. 43d fassen wir nach unseren eigenen Erfahrungen gemachte Vorstellung und nach den Angaben in der Literatur die allgemeine Immunpathogenese humoral induzierter Glomerulonephritiden zusammen und stellen hi schematisiert Anatomie, Immunologie und Pathologie gegenüber.

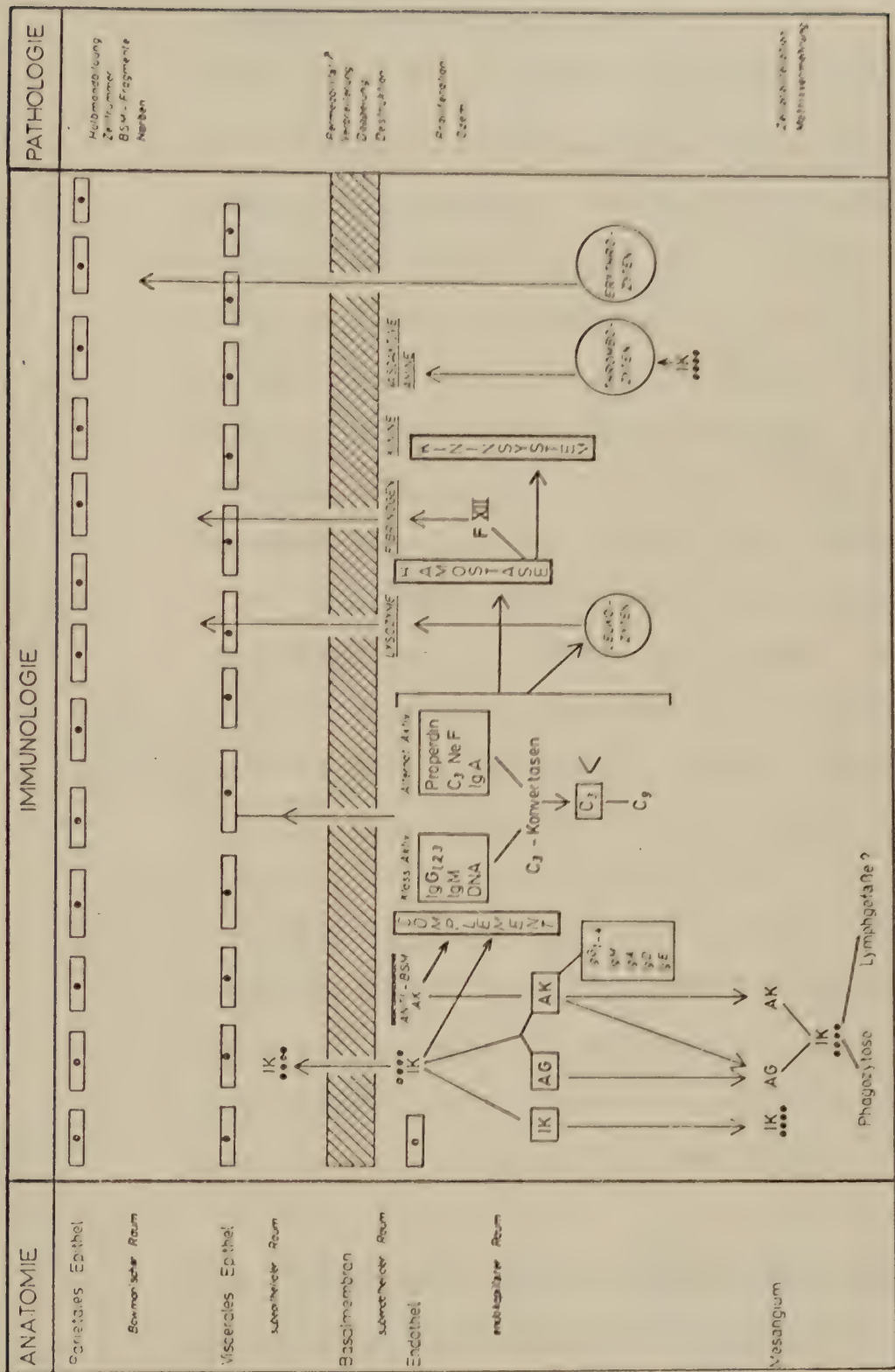


Abb. 43d: Unsere Arbeitshypothese zur allgemeinen Immunpathogenese glomerulärer Erkrankungen mit intraglomerulären humoralen Immunphänomenen. Nach unseren Untersuchungen und den Angaben in der Literatur zusammen- gestellt.

V b) Steigerung der Aussagefähigkeit klinischer und histologischer Befunde unter Einbeziehung der Immunpathologie bei akuten und chronischen glomerulären Erkrankungen

Diskussion der eigenen Ergebnisse (Abb. 44-48)

Der Zusammenfluss klassischer klinisch-morphologischen Beschreibungen mit den Ergebnissen der perkutanen Nierenbiopsie und der Immunologie im letzten Jahrzehnt hat gezeigt, dass die GN als eine Summe von überwiegend immunologisch induzierten Reaktionen am glomerulären Schlingenapparat zu definieren ist. Das vielfältige örtliche Geschehen am Glomerulus, das klinische Bild und die morphologischen Alterationen divergieren hierbei zum Teil erheblich. Aus der Trias von Klinik, Immunologie und Histologie ergeben sich eine brauchbare Klassifikation und Gesichtspunkte zur Pathogenese. Die von uns beobachteten glomerulären Erkrankungen unterteilen wir im folgenden (Abb. 44) nach unseren Erfahrungen unter dem Gesichtspunkt, ob humorale Immunphänomene intraglomerulär nachweisbar waren oder nicht. Diese wiederum lassen sich unter Einbeziehung des klinischen Bildes in akute und chronische Formen differenzieren.

Akute Glomerulonephritiden mit nachweisbaren intraglomerulären humoralen Immunphänomenen (Abb. 44, 45)

Zu dieser Gruppe gehörten in unserem Patientengut die AEGN, die RPG und das GP.

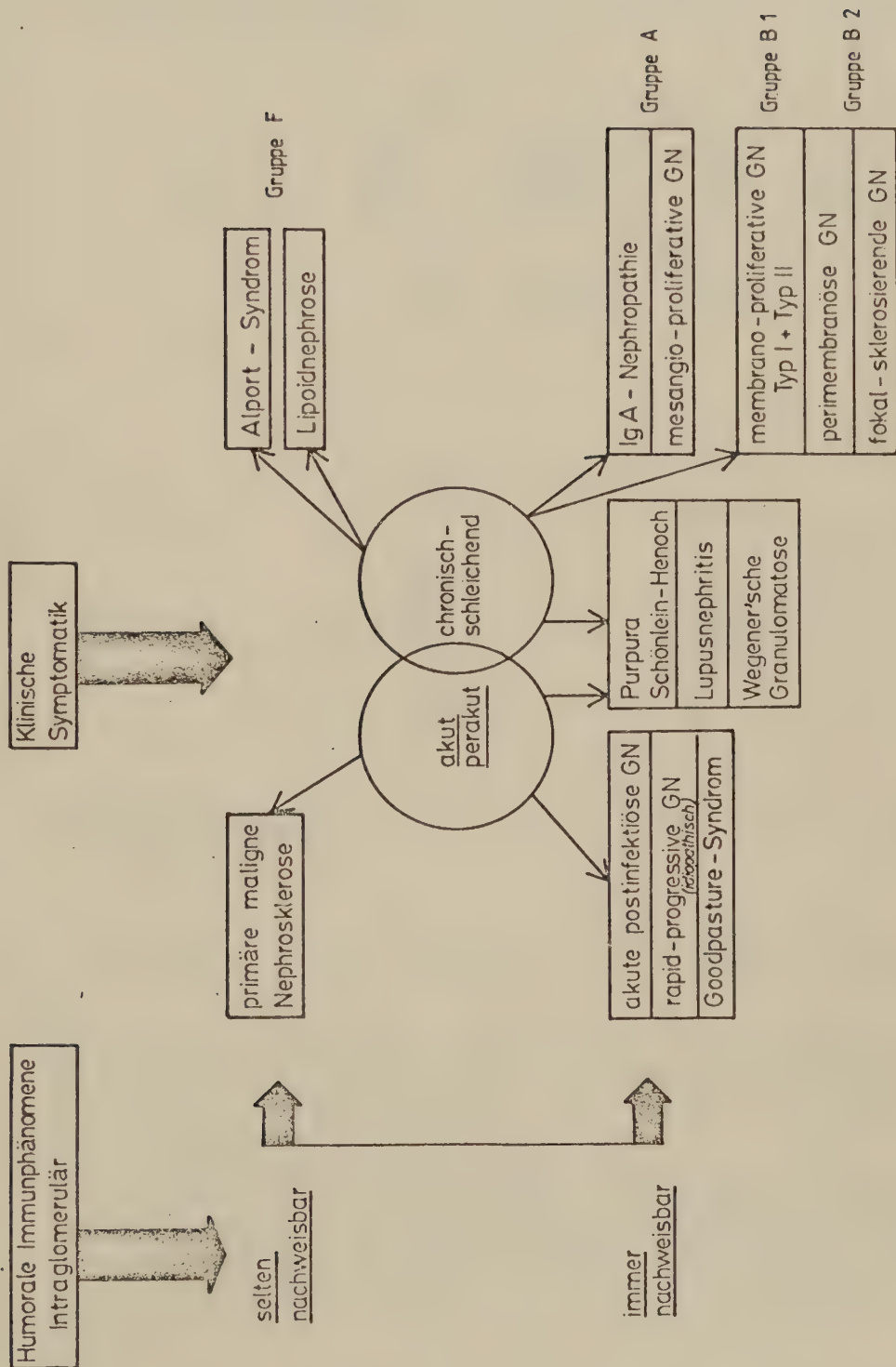


Abb.44: Differenzierung glomerulärer Erkrankungen nach unseren immunologischen und klinischen Untersuchungsergebnissen unter Berücksichtigung der histologischen Diagnose.

Glomerulonephritiden mit akuter Symptomatik (Gruppe C).

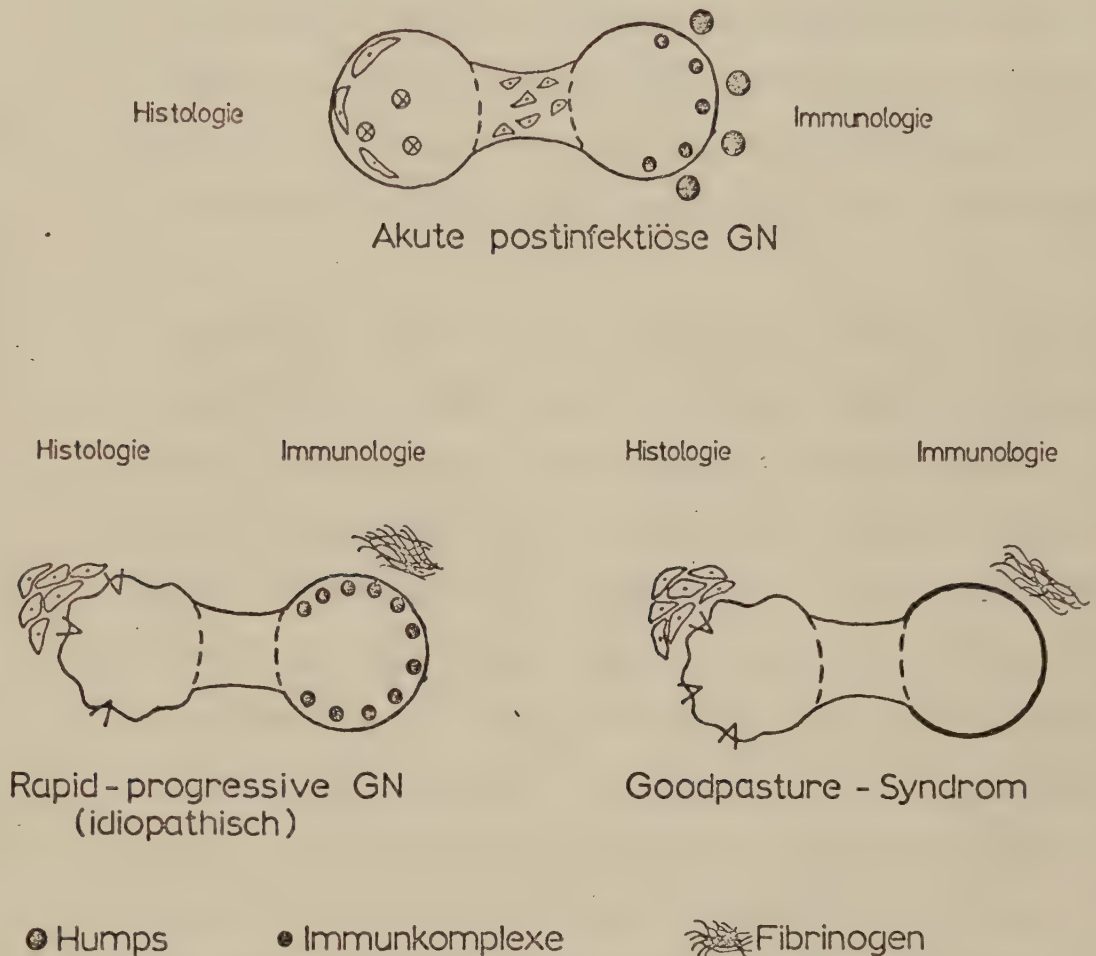


Abb.45: Gegenüberstellung immunhistologischer und histologischer Befunde der von uns beobachteten Fälle mit akuter postinfektiöser GN, rapid - progressiver GN und Goodpasture-Syndrom :

IK - Nephritis bei AEGN und RPG, Anti - BSM - Nephritis bei GP. Humps bei AEGN. Fibrin(ogen) und Halbmonde im Bowman'schen Raum, Fältelungen und Rupturen der BSM bei RPG und GP. Exsudation und Mesangiumreaktion bei AEGN, keine wesentliche Mitreaktion des Mesangiums bei RPG und GP.

Im Verhältnis zu anderen GN-Formen haben wir sie in Übereinstimmung mit anderen Arbeitsgruppen nur selten beobachtet. Klinisch gingen alle drei Formen mit einem schweren Krankheitsbild einher, das zwar nach einzelnen Befunden Hinweise auf eine der drei Formen geben konnte, letztlich aber im Manifestationsstadium nur morphologisch zu sichern gewesen ist. Ein NS, eine Makrohämaturie und eine meistens nicht schwerwiegende arterielle Hypertonie traten fakultativ bei allen drei Formen auf.

Flüchtige pulmonale Infiltrate und eine erheblich ausgeprägte Anämie noch vor Einsetzen der Niereninsuffizienz waren das besondere klinische Charakteristikum des GP. Eine Leukozytose war bei der AEGN fakultativ vorhanden und trat meistens passager beim GP und der RPG auf. Die BSG war bei der RPG massiv, beim GP und der AEGN nur mässiggradig beschleunigt. Während der Verlauf bei der AEGN eine passagere Niereninsuffizienz zeigte, entwickelte sich in unseren Fällen mit GP und RPG innerhalb weniger Wochen bis Monate eine terminale Niereninsuffizienz. Histologisch lässt sich die AEGN eindeutig von der RPG und dem GP durch die exsudative Komponente und die meistens fehlende HBM-Bildung abgrenzen. Die morphologische Abgrenzung der RPG vom GP war allein durch den immunhistologischen Befund einer IK- bzw. Anti-BSM-Nephritis möglich, da beide Formen histologisch eine diffuse HBM-Bildung und eine nur mässiggradige Mesangiumzellalteration zeigten

ohne unterschiedliche Läsionen der glomerulären Basalmembran. Der SLE und die HSP können bei einer renalen Manifestation akute GN-Formen imitieren, was von uns allerdings nicht beobachtet wurde. Histologische und immunhistologische Befunde im Bereiche der Glomeruli geben hier keinen spezifischen Hinweis auf das Bestehen dieser beiden Systemerkrankungen. Die Abgrenzung gegen die oben genannten akuten GN-Formen ist nur durch die klinische Symptomatik und laborchemischen Befunde bzw. extrarenale Gewebsuntersuchungen möglich. Nach unserer Erfahrung muss differentialdiagnostisch bei allen akuten GN-Formen die primäre maligne Nephrosklerose abgegrenzt werden, die durch ihren rapiden Verlauf und das schwere klinische Krankheitsbild Parallelen insbesondere zur RPG aufwies. Die Histologie und der in allen unseren Fällen negative immunhistologische Befund, der eine durch humorale Reaktionen induzierte Pathogenese unwahrscheinlich machte, erlaubten im Frühstadium eine klare Diagnose der PMNS. Aus dem immunhistologischen Bild liess sich kein sicherer Rückschluss auf den klinischen Schweregrad der drei akuten GN-Formen ziehen.

Pathogenetisch spielten sich die Immunreaktionen ganz überwiegend basalmembranständig ab. Bei der AEGN und der RPG setzten sich die granulären subendothelialen IK überwiegend aus IgG zusammen. Beim GP verliehen spezifische Anti-BSM-Antikörper vom Typ IgG der BSM ein schleierförmiges Aussehen.

Während sich bei der RPG und dem GP keine Immunglobuline oder Komplementfaktoren subepithelial sicher ausmachen liessen, kam es bei der AEGN zu einer grobgranulären und wahrscheinlich subepithelialen Ablagerung von Immunglobulinen und Komplement in Form der nur elektronenoptisch darstellbaren Humps. Im Analogieschluss zu experimentellen Daten nehmen wir an, dass die IK der AEGN leicht löslich (MG weniger als 1 Mio.) und bei der RPG weniger gut löslich waren (MG= 1 Mio.). Bei allen drei akuten GN-Formen wurde intraglomerulär Komplement aktiviert. Bei der AEGN und dem GP fanden wir Hinweise für eine Aktivierung des Komplementsystems auf alternativem Wege. Ein weiterer pathogenetischer Unterschied zeigte sich in unseren Fällen darin, dass bei der AEGN im BMR kein Fibrinogen, hingegen bei der RPG und dem GP immer gefunden wurde. An dieser Stelle sei nochmals betont, dass ausgedehnte Fibrinogendepots im BMR auf einen gravierenden Entzündungsprozess hinwiesen. Die immunologische Attacke hatte unterschiedliche Folgen für den Glomerulus. Bei der RPG und dem GP zeigten sich als wesentliche Alterationen Rupturen und Fältelungen der BSM sowie ausgedehnte HBM-Bildungen, das Mesangium reagierte nur unwesentlich mit.

Aus den geschilderten Befunden folgern wir, dass es sich bei der RPG und dem GP und hochtoxische IK bzw. AK gehandelt haben muss, die über eine Komplementaktivierung einen schwerwiegenden und schnell abgelaufenen Entzündungsprozess induziert haben, der zu einer totalen Destruktion der Glomeruli führte. Bei der AEGN hingegen ist ein initial heftiger Prozess wahrscheinlich abgelaufen, der aber zu keinen wesentlichen Alterationen des ortsständigen Gewebes geführt und keine wesentlichen funktionellen Schäden hinterlassen hat.

Chronische GN-Formen mit nachweisbaren humoralen Immunphänomenen (Abb. 44, 46, 47, 48)

Die chronischen GN mit humoralen Immunphänomenen liessen sich nach unseren Befunden unter dem Gesichtspunkt zergliedern, welcher Teil des Glomerulus vorwiegend in den Entzündungsprozess einbezogen war. Die Gruppe B 1 (MPGN und PMGN) (Abb. 44) zeichnete sich durch eine bevorzugte Alteration der BSM, die Gruppe A durch eine bevorzugte Alteration im Mesangiumbereich aus. Als Gruppe B 2 haben wir die FSG abgegrenzt, die immunhistologisch und histologisch durch einen segmentalen Befall des glomerulären Schlingenapparates charakterisiert war. Alle drei genannten Gruppen zeigten einen chronischen Verlauf und stellten immunhistologisch eine Immunkomplexnephritis dar.

Glomerulonephritiden mit chronischem Verlauf

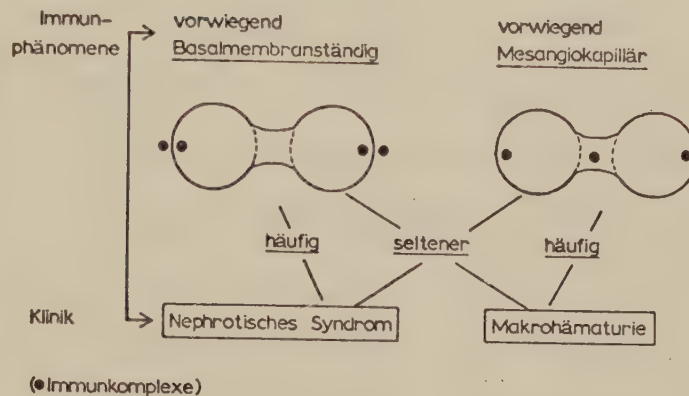


Abb.46: Verschieden häufiges Auftreten eines nephrotischen Syndroms und einer Makrohämaturie bei chronischen GN - Formen : Bei GN mit vorwiegend BSM - ständiger Immunreaktion (PMGN, MPGN) häufig NS und seltener Makrohämaturie, bei GN mit vorwiegend mesangiokapillären Immunreaktionen (proliferative GN - Formen: MG, MGN, FHBM, IGA) häufig Makrohämaturie und seltener nephrotisches Syndrom.

Aus unseren Untersuchungen ergab sich, dass die Gruppen B 1 und B 2 mit drei Viertel der Fälle weit häufiger durch ein NS gekennzeichnet waren als die Gruppe A in einem Drittel der Fälle und umgekehrt in der Gruppe A in einem Drittel der Fälle und in der Gruppe B dagegen in keinem Falle eine Makrohämaturie beobachtet wurde, wie wir es in der Abb. 46 schematisiert dargestellt haben. Sieht man von den symptomatischen Formen und den GN bei Systemerkrankungen ab, ist die Prognose der Gruppe B insgesamt schlechter als die der Gruppe A gewesen. Bis auf seltene Spontanremissionen enden die Formen der Gruppe B in der terminalen Niereninsuffizienz.

Glomerulonephritiden mit vorwiegender Mesangiumalteration und vorwiegend mesangiokapillären Immunphänomenen (Gruppe A Abb. 44 u. 47)

Den ständigen Stoffaustausch zwischen dem intrakapillären Plasma und dem Mesangium haben wir oben erwähnt. Es ist anzunehmen, dass zahlreiche Substanzen zwischen den Endothelzellen hindurch in den subendothelialen Raum treten und von dort in das Mesangium abströmen (Abb. 43 a). Die Gruppe A (Abb. 47) war gekennzeichnet durch eine Mesangiumzellproliferation und Mesangiummatrixverbreiterung sowie durch das Fehlen einer gravierenden BSM-Alteration. Die Immundepots verteilten sich nach ihrer Lokalisation endokapillär, endokapillär und mesangial oder nur mesangial.

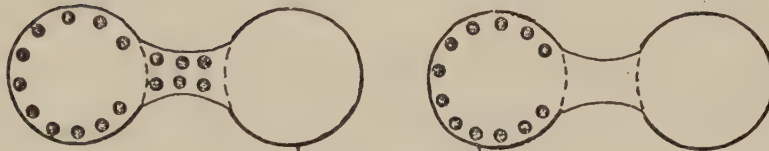


IgA - Nephropathie



Mesangioproliferative GN

mit minimaler Proliferation



ohne Narben
ohne Halbmonde

Mesangioproliferative GN

mit fokalen
Halbmonden

mit fokalen
Narben



Abb.47: Immunpathologische Differenzierung unserer proliferativen GN - Formen (Gruppe A): Mesangiale Ablagerungen bei der IGA. Diskrete Immunreaktion (IR) mesangiokapillär oder nur endokapillär bei MPI - O. Deutliche mesangiokapilläre oder nur endokapilläre IR bei MG ohne Narben und ohne Halbmonde. Deutliche mesangiokapilläre IR bei MG mit fokalen Halbmonden (FHBM) oder mit fokalen Narben (MGN). Keine humoralen Immunphänomene bei der minimal - change - GN (im Schema nicht aufgeführt).

Nach der Zusammensetzung der IK überwogen in unseren Fällen IgG oder IgA.

IgA in ganz überwiegend intramesangialer Position, weniger stark begleitet von IgG, kennzeichnete die IGA.

Diskrete Ablagerungen von IgG - begleitet evtl. von IgA und/oder IgM sowie C 3 - fanden sich entweder endokapillär alleine oder zusätzlich mesangial. Histologisch lag dieser Konstellation jeweils eine minimal proliferierende GN zugrunde ohne nephrotisches Syndrom. Deutliche, aber nur endokapillär lokalisierte Depots mit Überwiegen von IgG sahen wir bei der diffusen MG. Die MGN und FHBM waren immer verbunden mit einer deutlichen endokapillären und mesangialen Ablagerung überwiegend von IgG.

Aus diesen Beobachtungen ziehen wir folgende Schlussfolgerungen: Rein mesangiale Ablagerungen fanden sich nur dann, wenn die IgA - gegenüber den IgG-Depots überwogen. Bei diskreten Ablagerungen lagen histologisch eine MPI-O oder eine MG ohne Narben und ohne Halbmonde vor. Während bei der IGA kein C1q oder C 4 identifiziert wurde, fanden wir diese Komplementfaktoren bei der MG, MPI-O, MGN und der FHBM. Diese Form der Komplementaktivierung gab uns einen weiteren Hinweis für die Abgrenzung der IGA von den anderen mesangioproliferativen GN-Formen als eigenständige glomeruläre Erkrankung.

Bei der MGN war häufig Fibrinogen endokapillär und bei der FHBM im BMR nachzuweisen.

Dieser Befund ist dahingehend zu interpretieren, dass es sich bei beiden GN-Formen um stärkere Entzündungsreaktionen gehandelt haben muss.

Die unterschiedlichen klinischen Befunde unterstützten die oben genannten immunologischen Abgrenzungen.

Die IGA geht häufiger als die anderen mesangio-proliferativen Formen mit einer rezidivierenden Makrohämaturie einher. Eine passagere und eine terminale Niereninsuffizienz haben wir nur bei der FHBM und der MGN gesehen. Als rekurrierende Transplantatnephritis wurde von anderen Autoren nur die IGA gehäuft gesehen.

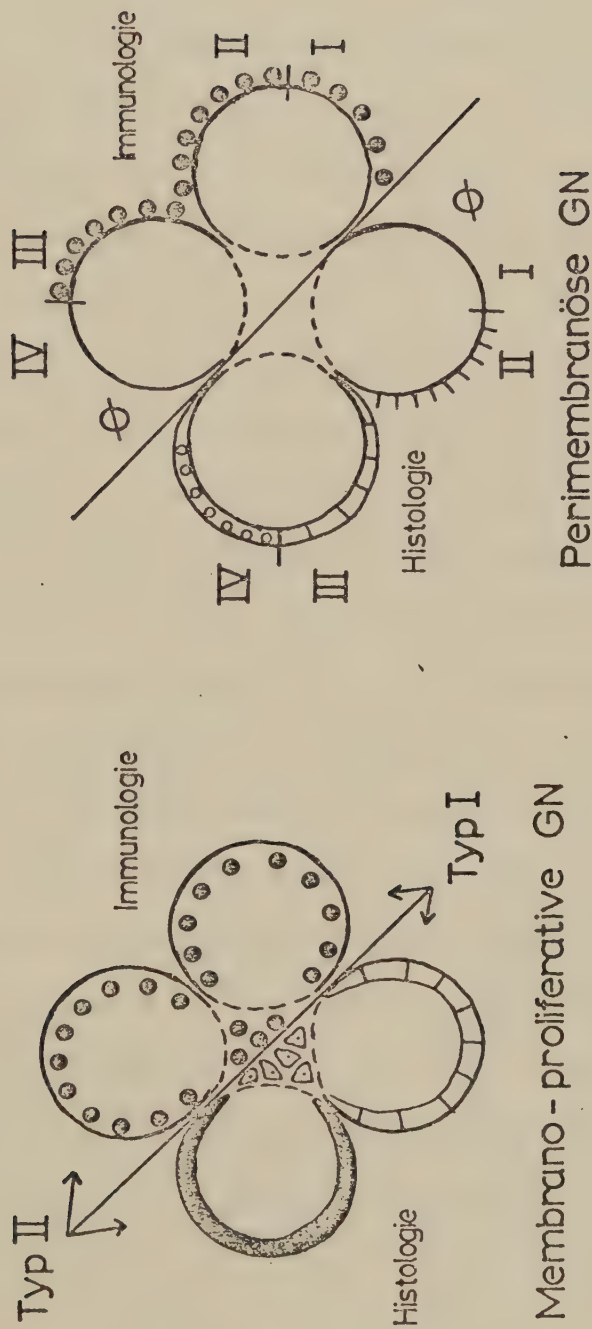
Folgende pathogenetische Gesichtspunkte ergeben sich für die Gruppe A nach unseren Erfahrungen: Zunächst einmal kann angenommen werden, dass die IK der Gruppe A mässig gut löslich waren, da sich zumindest immunhistologisch kein Anhalt für eine Penetration derselben durch die BSM ergab. Ob allerdings die IK bei der IGA überhaupt die Gelegenheit hierzu hatten und nicht vielmehr direkt aus dem Plasma in das Mesangium abgeströmt sind, oder ob sie sich erst intramesangial als Folge einer gegen Mesangiumbestandteile oder gegen dort deponierte immunogene Substanzen gerichteten Immunreaktion gebildet haben, bleibt offen.

Die immunhistologischen Befunde d.h. die fehlende basalmembranständige IK-Ablagerung bei der IGA erklärte, warum die Basalmembran bei dieser GN-Form nicht gravierend alteriert war. Bei der MG, MPI-O, MGN und FHBM lagen die IK entlang der BSM. Es handelt sich hierbei offensichtlich um nur wenig basalmembrantoxische IK. Eine BSM-Alteration muss jedoch ebenso wie bei der IGA im submikroskopischen Bereich postuliert werden, da ansonsten die Proteinurie und Hämaturie pathogenetisch nicht erklärbar wären. Die FHBM und die MGN stellten innerhalb der Gruppe A die prognostisch ungünstigeren Formen dar. Eine hypothetische Erklärung hierfür ist, dass in den Fällen ohne Entwicklung einer bleibenden Niereninsuffizienz ein schwerwiegender Entzündungsprozess abgelaufen ist und weniger stark ausgeprägt persistiert, während ein solcher in Fällen mit terminaler Niereninsuffizienz rezidiert ist und zu einer schnelleren Destruktion der Glomeruli geführt hat. Eine weitere Erklärungsmöglichkeit wäre, dass eine Überlastung des Mesangiums und eine daraus resultierende Insuffizienz desselben zu einer Kumulation von IK oder anderer Substanzen im subendothelialen Raum zu stärkeren Immunreaktionen geführt hat. Unsere eigenen experimentellen Untersuchungen und die anderer Autoren weisen darauf hin (14 428).

Chronische Glomerulonephritiden mit überwiegender
Basalmembranalteration und voriegend basalmembran-
ständigen humoralen Immunphänomenen (Gruppe B 1
Abb. 44, Abb. 48)

In der Abb. 48 stellen wir die nach unseren Erfahrungen gemachten wesentlichen immunhistologischen und histologischen Befunde schematisiert gegenüber. Bei der MPGN fanden sich subendotheliale, bei der PMGN subepitheliale Immundepots. Bei der PMGN handelte es sich bei unseren Fällen ganz überwiegend um IK vom Typ IgG und IgM unter Mitbeteiligung von C 3, bei der MPGN hingegen überwiegend um Ablagerungen von C 3, während Immunglobuline hierbei deutlich weniger stark deponiert waren. Zieht man erneut Analogieschlüsse zu experimentellen Daten, sind die IK bei der PMGN wahrscheinlich so klein gewesen, dass sie die BSM penetrieren konnten. Bei der MPGN ist dieses wahrscheinlich nicht der Fall gewesen, sondern hier ist es vielmehr zu einer subendothelialen Position sowie zu einem Abstrom der IK in das Mesangium mit nachfolgender Verbreiterung und Zellproliferation desselben gekommen. Bei der PMGN konnten wir annehmen, dass die subepithelialen IK das Deckepithel zur Neuproduktion von BSM-Material veranlasst haben, wodurch es zum Einschluss der IK in die Basalmembran kommen konnte, wie die elektronenoptischen Befunde gezeigt haben.

Komplizierter und noch unbefriedigend geklärt ist die Entstehung der Basalmembranverbreiterung bei der MPGN gewesen. Aus unseren immunserologischen und



● Immunkomplexe

Abb. 48: Immunpathologische Differenzierung von membrano - proliferativer (MPGN) und perimembranöser GN (PMGN) nach unseren Befunden (Gruppe B 1): PMGN und MPGN mit überwiegender BSM - ständiger Immunreaktion. Subendotheliale und mesangiale Depots vorwiegend von C3 bei der MPGN. Subepitheliale Depots vorwiegend von IgG und Igm bei der PMGN. Hinweise auf eine klassische und alternative Complementaktivierung bei der MPGN, Hinweise für eine alternative Complementaktivierung bei der PMGN.

immunhistologischen Befunden ist im Zusammenhang mit den Beobachtungen in der Literatur der Rückschluss zu ziehen, dass hierbei das Komplementsystem permanent sowohl auf klassischem als auch auf alternativem Wege (C 3 NeF, Properdinsystem) aktiviert wurde. Es ist denkbar, dass die dichten C 3-Niederschläge im subendothelialen Raum von den Mesangiumzellen mit einer Produktion von basalmembranartigem Material beantwortet werden, wodurch die glomeruläre Basalmembran ein strickleiterartiges Aussehen erhält (Typ SED der MPGN). Völlig offen bleibt, auf welche Weise beim Typ DIMD der MPGN die bandartigen osmiophilen Verdichtungen in der glomerulären und tubulären BSM entstehen. Die fehlende Mesangiumreaktion bei der PMGN ist ein Hinweis darauf gewesen, dass die IK hier nicht in das Mesangium abgeströmt sind im Gegensatz zur MPGN. Die Schädigung der Basalmembran bei der PMGN und der MPGN fand klinisch vor allem ihren Ausdruck in dem häufigen Auftreten eines nephrotischen Syndroms. Dass es sich bei der MPGN und der PMGN um unterschiedliche Krankheitsbilder handelte, zeigte sich in unseren Fällen u.a. auch darin, dass die PMGN das jüngere, die MPGN hingegen das höhere Lebensalter bevorzugte, die MPGN häufiger Frauen,

die PMGN hingegen häufiger Männer getroffen hat, und der Erstmanifestation bei der PMGN im Gegensatz zur MPGN uncharakteristische Infekte vorausgehen konnten.

Die pathogenetische Einordnung der FSG ist, wie wir im speziellen Kapitel über die FSG erläutert haben, sehr schwierig. Hier sei noch einmal wiederholt, dass es nicht als geklärt gelten kann, welche Rolle den in den betroffenen Schlingensegmenten von uns gefundenen IgM- und C 3 - Depots pathogenetisch zukommt. Die Besonderheiten der FSG lagen gegenüber den anderen GN-Formen in ihrer initial marknahen Manifestation und dem segmentalen Befall der Glomeruli. Ausserhalb der betroffenen Schlingensegmente haben wir keine humoralen Immunphänomene nachweisen können. Eine Gemeinsamkeit mit der Gruppe B 1 bestand in der Häufigkeit des nephrotischen Syndroms.

Systemerkrankungen mit renaler Manifestation

Von den hier in Frage kommenden Systemerkrankungen sahen wir eine renale Manifestation beim SLE und bei der HSP. Die glomerulären Alterationen zeigten kein spezifisches Bild sondern stimmten mit den anderen chronischen GN-Formen überein, das gleiche galt für die klinische Symptomatik seitens der Nierenmanifestation. Die morphologischen und klinischen Einzelheiten wurden in den entsprechenden Kapiteln demonstriert.

Die Diagnose des SLE und der HSP erfolgte nicht nach den bioptischen sondern vielmehr nach den klinischen Befunden. Die vielfältigen Varianten der Lupusnephritis sind am ehesten damit erklärbar gewesen, dass beim SLE verschiedene AG-AK-Systeme vorkommen, die jedes für sich eine der GN-Formen möglicherweise imitieren können. Die Lupusnephritis war in unserem Krankengut ein Beispiel dafür, dass das Fortschreiten einer GN durch Verringerung des AG-AK-Nachschubes mittels der Immunsuppression günstig beeinflusst werden konnte. Bei der HSP beobachteten wir einen rezidivierenden Verlauf, woraus wir schliessen, dass es sich hierbei jeweils um einen verstärkten Anfall von Immunkomplexen gehandelt hat, der zur verschieden stark ausgeprägten Destruktion der Glomeruli führte. Die Prognose der bei den Systemerkrankungen aufgetretenen GN-Formen wird wahrscheinlich insgesamt vom Verlauf der Grunderkrankung bestimmt.

Chronische glomeruläre Erkrankungen ohne humorale Immunphänomene

Aus dieser Gruppe haben wir das Alport-Syndrom (AS) und die Minimal-change-GN (MPI-M) beobachtet.

Die Diagnose des AS ist durch die alleinige histologische und immunhistologische Untersuchung nicht möglich gewesen. Der Verdacht auf das Vorliegen eines AS ergab sich klinisch durch die Heredität und aufgrund der extrarenalen Organbefunde.

Eine sichere Diagnose war erst durch die elektronenoptische Untersuchung möglich. Im Vordergrund der morphologischen Alterationen beim AS stand die BSM-Alteration, die bei keiner der von und beobachteten sonstigen GN-Formen beobachtet wurde. In Übereinstimmung mit den meisten Autoren fanden sich in unseren Fällen intraglomerulär keine humoralen Immunphänomene, so dass eine durch humorale Immunmechanismen gesteuerte BSM-Alteration nicht wahrscheinlich erscheint..

Die MPI-M bereitet Probleme bei der Einordnung als Glomerulonephritis, da sowohl die Exsudation als auch Prolifération als Entzündungszeichen bei ihr fehlen, ausserdem sind deutliche morphologische BSM-Alterationen hier nicht nachweisbar. Wir haben bei dieser GN-Form keine humoralen Immunphänomene gefunden in Übereinstimmung mit den meisten anderen Autoren.

Ob bei dieser GN-Form zelluläre Immunphänomene eine Rolle spielen, wurde diskutiert. Die Abgrenzung der MPI-M gegen die anderen glomerulären Erkrankungen ist im Hinblick auf unterschiedliche therapeutische Konsequenzen (Corticoide, Zytostase von grosser praktischer Bedeutung.

VI. Zusammenfassung

175 Patienten wurden klinisch beobachtet und die Nieren zum Teil mehrfach biopsiert. Das Nierengewebe wurde immunpathologisch mit Hilfe der Immunhistologie aufgearbeitet und mit dem histologischen und zum Teil elektronenoptischen Befunden verglichen. Die Kenntnis und Integration aller Befunde machte es möglich, 15 verschiedene glomeruläre Erkrankungen voneinander abzugrenzen und Aussagen zu deren Nosologie und Pathogenese zu machen. In einzelnen Kapiteln haben wir zunächst die Ergebnisse der einzelnen glomerulären Erkrankungen dargestellt und diskutiert (Kapitel C, I. und II.). Das Kapitel C, III. (Abb. 41 a u. b) fasste die Aussagefähigkeit der von uns beobachteten klinischen Symptome glomerulärer Erkrankungen zusammen. Im Kapitel C, IV. (Abb. 42) haben wir unsere immunpathologischen Ergebnisse in verschiedene immunpathologische Typen kategorisiert. Im letzten Kapitel C, V. versuchten wir, an Hand unserer Befunde eine Arbeitshypothese zur Immunpathogenese der GN aufzustellen und mittels eigener Schemata (Abb. 44 - 48) zu verdeutlichen.

Die wesentlichen neuen oder gegenüber anderen Arbeitsgruppen divergierenden Befunde fassen wir folgendermassen zusammen:

1. Akute postinfektiöse GN (AEGN)

Kapitel C I, 1. S. 19 ff

Ein typisches klinisches Krankheitsbild fehlt.

Komplement wird auf alternativem Wege aktiviert.

Es finden sich nur granuläre ID.

IgA und IgD fehlen. Fibrin(ogen) - Depots weisen auf einen schwereren klinischen Verlauf hin.

2. Idiopathische rapid-progressive GN (IRPG)

Kapitel C I, 2. S. 24 ff

Die idiopathische Form der rapid-progressiven GN ist ein eigenständiges Krankheitsbild. Die Prognose ist ungünstig. Eine höhergradige arterielle Hypertonie fehlt. IK vom IgG-Typ überwiegen, IgM ist meistens mitbeteiligt, IgA und IgD fehlen. Komplement wird klassisch aktiviert. Das Mesangium ist in den Immunprozess kaum involviert. ID fehlen im extrakapillären Raum.

3. Goodpasture-Syndrom (GP)

Kapitel C I, 3. S. 32 ff

Die pulmonale und renale Manifestation verlaufen klinisch nicht parallel. Eine Makrohämaturie ist nicht obligat. Die BSM-AK im Serum sind auf Rattenglomeruli übertragbar. BSM-AK sind in Haut- und Lebergefäßen sowie in der Aorta nicht nachweisbar. Im Gegensatz zur IRPG wird Komplement alternativ aktiviert. In destruierten Glomeruli fehlen IgG-Depots. IgM, IgA und IgD sind an dem Immunprozess nicht beteiligt. In Leichennierentransplantaten finden sich keine Anti-BSM-AK, wenn diese im Serum des Transplantatempfängers nicht mehr nachweisbar sind.

4. Primäre maligne Nephrosklerose mit hämolytischer Anämie

Kapitel C I, 4. S. 42 ff

Die zunehmende Niereninsuffizienz geht nicht obligat mit einer arteriellen Hypertonie einher. Schwerwiegende Augenfundusveränderungen können ohne arterielle Hypertonie vorhanden sein. Der glomerulo-vasculäre Prozess ist bei Erwachsenen nicht durch humorale Immunmechanismen zu erklären.

Die PMNS scheint in Nierentransplantaten nicht zu rekurrieren.

5. Minimal proliferierende interkapilläre GN ohne nephrotisches Syndrom (MPIO)

Kapitel C II., 2. S. 47 ff

Seltener als bei anderen proliferativen GN treten eine arterielle Hypertonie, eine Niereninsuffizienz oder eine Anämie auf. Eine Mikrohämaturie kann sich zurückbilden. Immunpathologisch findet sich kein Fibrin(ogen).

6. Diffuse mesangio-proliferative GN ohne (MG) und mit fokaler Narbenbildung (MGN)

Kapitel C II., 3. S. 50 ff

Es können alle Symptome glomerulärer Erkrankungen zusammen oder isoliert auftreten. Bei der MG können sich die Symptome einschliesslich einer Niereninsuffizienz im Gegensatz zur MGN zurückbilden. Die MGN zeigt immer mesangiale und endokapilläre ID, die MG gelegentlich nur endokapilläre. Alle Ig können vorkommen, IgG überwiegt hierbei. Komplement wird klassisch aktiviert, die Komplement-Depots sind immer mit Ig kombiniert. Immunologische und klinische Befunde sind bei der MGN günstiger als bei der MG. In den fokalen Narben der MGN sind keine ID nachweisbar.

7. Diffuse mesangio-proliferative GN mit fokalen Halbmonden

Kapitel C II., 4. S. 57 ff

Die Prognose ist ungünstig in der Regel, jedoch ist im Gegensatz zur IRPG eine passagere Niereninsuffizienz möglich. Vorkommen und Verteilung der ID und die Aktivierung von Komplement entsprechen der MG und MGN. Die fokalen extrakapillären Fibrinogen-Depots entsprechen denen bei der IRPG.

Die FHBM nimmt eine Mittelstellung zwischen der MG und MGN einerseits und der IRPG andererseits ein.

8. IgA-Nephropathie (IGA)

Kapitel C II., 5. S. 60 ff

Die IGA stellt ein eigenständiges Krankheitsbild dar. Die Diagnose ist alleine immunhistologisch zu sichern. Ein nephrotisches Syndrom wird nicht beobachtet. Die quantitative Bestimmung der Ig im Serum ist kein zuverlässiges diagnostisches Kriterium. Die mesangialen IgA-Depots überwiegen gegenüber denen von IgG, andere Ig fehlen. Die ID sind immer diffus abgelagert trotz zum Teil fokaler histologischer Alterationen. Komplement wird alternativ aktiviert.

9. Membrano-proliferative GN (MPGN)

Kapitel C II., 6. S. 69 ff

Das häufig auftretende nephrotische Syndrom verschwindet spontan, es persistieren eine Mikrohämaturie und Proteinurie. Nach jahrelanger Latenzphase und erst spät auftretender arterieller Hypertonie entwickelt sich relativ schnell eine terminale Niereninsuffizienz. In Einzelfällen finden sich neben den glomerulären auch an den Tubuli und an der Bowman'schen Kapsel Komplementdepots, allerdings keine Ig. Die Komplementdepots überwiegen in allen Fällen gegenüber den Ig. Immunpathologisch lässt sich der histologische Typ I nicht sicher vom Typ II differenzieren. Im Frühstadium nach Nierentransplantation rekurriert die MPGN nicht im Transplantat.

10. Perimembranöse GN (PMGN)

Kapitel C II., 7. S. 79 ff

Klinisch und immunpathologisch unterscheiden sich die idiopathische und die symptomatische Form nicht voneinander.

Die D-PA-Nephropathie tritt in den ersten 6 Monaten nach Beginn der Therapie mit D-PA auf, sie lässt sich ebenso wie die Goldnephropathie in Rattennieren reproduzieren. Morphologische und klinische Stadien korrelieren nicht miteinander. Immunpathologisch sind IgG- und IgM-Depots miteinander kombiniert, es fehlen IgA und IgD. Komplement wird klassisch und alternativ aktiviert. Die D-PA-Nephropathie ist reversibel. Zur kurzfristigen Verlaufskontrolle eignet sich der immunhistologische Befund am besten.

11. Fokal-segmental-sklerosierende GN (FSG)

Kapitel C II., 8. S. 89 ff

Die Erstmanifestation zeigt eine grosse Altersspanne. Im Frühstadium ist die Einstufung als MPI-M möglich. Ablagerungen von IgM und C3 in und fehlende ID ausserhalb von Skleroseherden machen eine Abgrenzung gegen die MGN möglich.

12. Minimal-change-GN (MPI-M)

Kapitel C II., 9. S. 96 ff

Der Erstmanifestation gehen keine Infekte voraus. Die MPI-M kann als paraneoplastisches Syndrom auftreten. Der negativ immunhistologische Befund zusammen mit der Histologie macht die Abgrenzung gegen die anderen proliferativen GN möglich. Es ergibt sich kein Hinweis auf humorale Immunreaktionen.

13. Alport-Syndrom (AS)

Kapitel C II., 10. S. 99 ff

Aussergewöhnlich ist die Häufung einer terminalen Niereninsuffizienz bei weiblichen Familienmitgliedern. Es ergibt sich kein Hinweis auf humorale Immunreaktionen.

14. Lupus-Nephritis (LN)

Kapitel C II., 11. S. 102 ff

Der immunpathologische Befund ist immer diffus trotz fokaler histologischer Alterationen. In den interstitiellen Gefäßen finden sich keine Immunkomplexe.

15. Glomerulonephritis bei Purpura Schönlein-Henoch (HSP)

Kapitel C II., 12. S. 106 ff

Immunpathologisch kann die HSP wie eine IGA aussehen. Die Diagnose der HSP ist nur in Zusammenhang mit der Klinik zu stellen.

Die Summe unserer klinischen und immunologischen Erfahrungen mündete in Zusammenhang mit den histologisch-elektronenoptischen Befunden und unter Berücksichtigung von Daten anderer Untersucher in eine Arbeitshypothese ein (Kapitel C V.):

Die intraglomerulären Immunreaktionen laufen im subepithelialen, subendothelialen oder im mesangialen Raum ab. Die akuten GN (AEGN, IRPG, GP) zeigen vorwiegend basalmembranständige humorale Immunphänomene. Bei der AEGN sehen wir granuläre subendotheliale und grobgranuläre subepitheliale Immundepots (ID), ohne dass es zu einer schwerwiegenden BSM-Schädigung kommt. Bei der IRPG mit subendothelialen ID und beim GP mit linearen Ablagerungen von Anti-BSM-AK an der Basalmembran kommt es zu gravierenden Basalmembranschäden bis hin zu Rupturen. Der Schweregrad der Immunreaktionen drückt sich hierbei zusätzlich in ausgedehnten Fibrinogenablagerungen im Bowman'schen Raum mit nachfolgender Halbmondbildung aus.

Das Mesangium reagiert bei allen drei akuten GN nur geringfügig. Wir beobachten bei der AEGN und dem GP eine Aktivierung des Komplementsystems auf alternativem und bei der IRPG auf klassischem Wege.

Die chronischen GN lassen sich aus immunologischer Sicht nach unserer Erfahrung folgendermassen kategorisieren:

1. Humorale IPH sind intraglomerulär nicht nachweisbar (Alport-Syndrom, Lipoidnephrose).
2. GN-Formen mit überwiegend BSM-ständigen IPH (MPGN, PMGN).
3. GN-Formen mit überwiegend mesangiokapillären IPH (IGA, mesangioproliferative GN mit und ohne Narben oder Halbmondbildungen).

Die GN mit BSM-ständigen IPH (Gruppe 2) zeigen sehr häufig ein nephrotisches Syndrom und seltener eine Makrohämaturie, umgekehrt in der Gruppe 3. Die PMGN weist subepitheliale ID (IgG und IgM) auf mit klassischer und alternativer Aktivierung des Komplementsystems. Die MPGN zeigt subendotheliale ID überwiegend von Komplementfaktoren und weniger stark von Immunkomplexen (IgG) sowie eine überwiegend alternative Aktivierung des Komplementsystems. In einem Teil der Fälle von MPGN wird die laufende Komplementaktivierung durch einen Serumfaktor (C3-NeF) unterhalten. Warum die prinzipiell gleichen IPH bei der MPGN zu zwei verschiedenen histologischen Typen führt, geht aus unseren Untersuchungen nicht hervor. Ein Teil der subendothelialen ID strömt bei der MPGN wahrscheinlich in das Mesangium ab und führt hier zu einer Zell- und Matrixvermehrung. Die subepithelialen Depots bei der PMGN werden zunehmend von BSM-Material eingeschlossen.

Im Falle der D-Penizillaminneuropathie kann demonstriert werden, wie die ID nach Absetzen des Medikamentes verschwinden.

GN mit mesangiokapillären IPH (Gruppe 3) zeigen mesangiale und/oder subendotheliale IPH, die Basalmembran ist nicht wesentlich alteriert. Bei der IGA sehen wir rein mesangiale ID mit überwiegend IgA-Depots und eine alternative Komplementaktivierung. Ungeklärt ist, ob es sich hierbei evtl. um eine antimesangiale GN handelt. Die anderen proliferativen GN zeigen mesangiale und/oder subendotheliale IK mit überwiegend IgG-Anteilen und einer klassischen Komplementaktivierung. Mit einer Abnahme der mesangialen ID bis hin zur isolierten subendothelialen ID werden die klinischen und histologischen Befunde diskreter und die Prognose günstiger. Entsprechend sehen wir bei schweren proliferativen GN keine isolierten subendothelialen, sondern immer mesangiale und subendotheliale ID. Experimentelle Untersuchungen weisen darauf hin, dass hierbei dem Mesangium eine wichtige Rolle zukommt.

L i t e r a t u r

1. Abrams, E., Forland, M., Spargo, B.H.:
Clinical-pathologic correlations in idiopathic
nephrotic syndrome with glomerular membranous change.
Lab. Invest. 18, 317 (1968)
2. Adams, D.A., Goldman, R., Maxwell, M.H., Latta, H.:
Nephrotic syndrome associated with penicillamine
therapy of Wilson's disease.
Amer. J. Med. 36, 330-336 (1964)
3. Adam, C.H., Morel-Maroger, L., Richet, G.:
Cryoglobulins in glomerulonephritis not related to
systemic disease.
Kidney Internat. 3, 334 (1973)
4. Agodoa, L.C.Y., Striker, G.E., George, C.R.P.,
Glasscock, R., Quadracci, L.J.:
The appearance of nonlinear deposits of immunoglobulins
in Goodpasture's syndrome.
Amer. J. Med. 61, 407 (1976)
5. Alarcon-Segovia, D.:
Drug-induced lupus syndromes.
Mayo Clin. Proc. 44, 664 (1969)
6. Alexander, F., Barabas, A.Z., Jack, R.G.J.:
IgA nephropathy.
Human Path. 8, 173 (1977)
7. Allison, A.C., Houba, V., Hendrickse, K.G., Petrio, S. de,
Edington, G.M., Adeniji, A.:
Immune complexes in the nephrotic syndrome of
African children.
Lancet 1969/I, 1231
8. Alper, C.A., Colten, H.R., Rosen, F.S., Robson, A.R., McNab, G.M.,
Gear, J.S.S.:
Homozygous deficiency of C3 in a patient with
repeated infections.
Lancet 2/ 1179-1181 (1972)
9. Alper, C.A., Rosen, F.S., Lachmann, P.J.:
Inactivator of the third component of complement as
an inhibitor in the properdin pathway.
Proc Natl Acad Sci USA 69, 2910-2913 (1972)

10. Alport, A.C.:
Hereditary familial congenital haemolytic nephritis.
Brit.med.J., 1927/I, 504
11. Altrogge, G., Hofmann, K., Huth, F., Grabensee, B.,
Schoppe, W.D.
D-Penicillamin und Glomerulonephritis.
Med.Welt 27, 2282-2283 (1976)
12. Altrogge, G., Grabensee, B.:
Diagnose der IgA-Nephropathie.
Dtsch.med.Wschr. 104, 1586-1588 (1979)
13. Altrogge, G., Grabensee, B., Hofmann, K., Risler, T.,
Wagner, W.:
Nierentransplantation bei maligner Nephrosklerose.
Dtsch.med.Wschr. 102, 1843-1847 (1977)
14. Altrogge, G., Fischbach, B.R., Grabensee, B.:
Die Bedeutung des Mesangiums bei der Goldnephropathie
Kidn.Int. (1979) (in Druck)
15. Altrogge, G., Lobeck, N., Risler, T., Arnold, W.,
Kunz, B., Huth, F.:
Beitrag zur Klinik und Morphologie der hereditären
Nephropathie.
VII.Symp.akt.Probleme der Dialyse u.Niereninsuff.
Österr.Ges.Nephrologie (1980)
16. Antoine, B., Faye, C.:
The clinical course associated with dense deposits
in the kidney basement membranes.
Kidney internat. I, 420 (1972)
17. Arneil, G.C.:
The nephrotic syndrome.
Ped.Clin.N.Amer. 18, 547 (1971)
18. Asamer, H., Stühlinger, W., Dittrich, P.:
Das paraneoplastische nephrotische Syndrom.
Dtsch.med.Wschr. 99, 573 (1974)
19. Asamer, H., Weiser, G., Stühlinger, W., Dittrich, P.:
Klinische Immunologie des Goodpasture-Syndroms.
Dtsch.med.Wschr. 100, 513 (1975)

20. Baart de la Faille-Kuyper, E.H., Van der Meer, J.B.,
Kater, L., Mul, N.:
Alternate pathway complement activation by IgA in
Schönlein-Henoch syndrome.
Neth.J.Med., 17, 5 (1974)
21. Bacani, R.A., Velasquez, E., Kanter, A., Pirani, C.L.,
Pollak, V.E.:
Rapidly progressive (non-streptococcal)
glomerulonephritis.
Ann.int.Med. 69, 463 (1968)
22. Bachy, C., Alexandre, G.P., Ypersele de Strihou, C. van:
Hypertension after renal transplantation.
Brit.Med.J. 1976/II, 1287
23. Bach, J., Dardenne, M., Hinglais, M., Mathieu, P.:
Role of antibasement membrane immunity in human
glomerulonephritis.
In Hamburger J, Crosnier, J, Maxwell, M. (eds):
Advances in Nephrology. Chicago, Year Book,
1972, Vol 2
24. Baldwin, D.S.:
Poststreptococcal glomerulonephritis. A progressive
disease?
Amer.J.Med. 62, 1 (1977)
25. Baldwin, D.S., Gluck, M.C., Lowenstein, J., Gallo, G.R.:
Lupus nephritis. Clinical course as related to
morphologic forms and their transitions.
Amer.J.Med. 62, 12 (1977)
26. Baldwin, D.S., Gluck, M.C., Schacht, R.G., Mousalli, A.,
Gallo, G.R.:
Long-term follow-up of poststreptococcal
glomerulonephritis.
In: Glomerulonephritis. Kincaid-Smith, P., Mathew, T.H.,
Lovell-Becker, E. (eds).
New York and London: John Wiley, 1973, 327.
27. Baldwin, D.S., Lowenstein, J., Rothschild, N.F.,
Gallo, G., McGluskey, R.T.:
The clinical course of the proliferative and
membranous forms of lupus nephritis.
Ann.int.Med. 73, 929 (1970)
28. Ballard, H.S., Eisinger, R.P., Gallo, G.:
Renal manifestations of the Henoch-Schönlein
syndrome in adults.
Amer.J.Med. 49, 328 (1970)

29. Barbino di Belgiojoso, G., Tarantino, A., Bazzi, C., Colosanti, G., Guerra, L., Durante, A.:
Immunofluorescence patterns in chronic membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN).
Clin.Nephrol. 6, 303 (1976)

30. Bariety, J., Druet, Ph., Laliberte, F., Sapri, C.:
Glomerulonephritis with γ - and β 2c-globulin deposits induced in rats by mercury chloride.
Amer.J.Path. 65, 293 (1971)

31. Bariety, J., Druet, P., Lagrue, G.:
Les glomerulonephrites pariéto-prolifératives: Etude histopathologique en microscopie optique, électronique et en immunohistochimie de 49 cas:
Path.Biol. (Paris) 19, 259 (1970)

32. Bariety, J., Druet, Ph., Samarcq, P., Lagrue, G.:
Histogenèse des glomerulopathies "extramembraneuses".
J.Urol.Nephrol. 75, 627 (1969)

33. Artlow, B.G., Roberts, J.L., Lewis, E.J.:
Nonimmunoglobulin C3 activating factor in membranoproliferative glomerulonephritis.
Kidn.Int. 15, 294 (1979)

34. Beaufils, H., Gubler, M.C., Karam, J., Gluckman, J.C., Legrain, M., Küss, R.:
Dense deposit disease: long term follow-up of three cases of recurrence after transplantation.
Clin.Nephrol. 7, 31 (1977)

35. Beaufils, Ph.:
Syndrome hémolytique et urémique de l'adulte.
(Faculté de Médecine St. Antoine, Paris)
Paris: Thèse 1972

36. Beirne, G.J., Brennan, J.T.:
Glomerulonephritis associated with hydrocarbon solvents: mediated by antiglomerular basement membrane antibody.
Arch.Environ. Health 25, 365 (1972)

37. Beirne, G.J., Octaviano, G.N., Kopp, W.L. & Burne, R.O.:
Immunohistology of the lung in Goodpasture's syndrome.
Ann.Int.Med. 69, 1207-1212 (1968)

38. Becker, C.G.:
Demonstration of actomyosin in mesangial cells of
the renal glomerulus.
Amer.J.Path. 66, 97 (1972)

39. Bell, E.T.:
Renal Diseases.
Lea & Febiger, Philadelphia (1946)

40. Beliel, O.M., Coburn, J.W., Shinaberger, J.H.,
Glasscock, R.J.:
Recurrent glomerulonephritis due to antiglomerular
basement membrane antibodies in two successive
allografts.
Clin.Nephrol. 1, 377 (1973)

41. Benoit, F.L., Rulon, J.D., Thiel, G.B., Doolan, P.D.,
Watten, R.H.:
Goodpasture's syndrome: A clinicopathological entity.
Amer.J.Med. 37, 424 (1964)

42. Bennet, W.M., Bardana, F.J., Wuepper, K., Houghton, D.,
Border, W.A., Götze, O., Schreiber, R.:
Partial lipodystrophy. C3 nephritic factor and
clinically inapparent mesangiocapillary
glomerulonephritis.
Amer.J.Med. 62, 757 (1977)

43. Beregi, E., Varga, J., Milteny, M., Kendez, B.:
The incidence of immunglobulin-A-deposits in
glomerular diseases and its morphological examination:
Nephropathy with mesangial IgA dense deposits.
Int.Urol.Nephrol. 9, 335-345 (1977)

44. Beregi, E., Varga, I.:
Analysis of 260 cases of membranous glomerulonephritis
in renal biopsy material.
Clin.Nephrol. 2, 215 (1974)

45. Berger, J.:
IgA glomerular deposits in renal disease.
Transplant.Proc. 1, 939 (1969)

46. Berger, J., Galle, P.:
Depots denses au sein des membranes basales du rein.
Presse med. 71, 2351 (1963)

47. Berger, J., Hinglais, N.:
Les depots intercapillaires d'IgA-IgG.
J.Urol.Nephrol. 694-695 (1968)

48. Berger, J., Montera, H. de, Hinglais, N.:
Classification des glomerulonephrites en pratique
biopsique. In: Abstr. 3rd Internat. Congr. Nephrology.
Washington 1966, 28

49. Berger, J., Yaneva, H., Hinglais, N.:
Immunohistochemical analysis of immunoglobulin deposits
in the human glomerulus.
In: Abstr. 4th internat. Congr. Nephrology.
Stockholm, 1969, 279

50. Berger, J., Yaneva, H., Nabacca, B., Barbanel, C.:
Recurrence of mesangial deposition of IgA after renal
transplantation.
Kid.int. 7, 232-241 (1976)

51. Berger, J., Galle, P.:
Alteration singuliere des membranes basales du rein.
J.Urol.Nephrol. 68, 116-122 (1962)

52. Berger, J., Yaneva, H., Hinglais, N.:
Immunology of glomerulonephritis: In Advances in
Nephrology. From the Necker Hospital. Yearbook 1.
Hamburger, J., Crosnier, J., Maxwell, M.H. (eds).
Chicago: Med. Publ. 1971, 11

53. Bernard, D., Bariety, J., Druet, P., Balafrej, L.,
Hirbec, G., Lagrue, G.:
Les glomerulonephritis proliferatives intracapillaires
Sem.Hop. 50, 539 (1974)

54. Bennich, H., Bergquist, N.R., Bergstrand, A., Bergström,
J., Johansson, S.G.O., Wassermann, J.:
Failure to demonstrate immunoglobulin E in glomeruli
of patients with various nephropathies.
Acta Pathol.Microbiol.Scand. 82, 245 (1974)

55. Bernhardt, J.P.:
La nephropathie du syndrome de Schönlein-Henoch
chez l'adulte.
Praxis 57, 70 (1968)

56. Berthoux, F.G., Carpenter, C.B., Freyria, A.M.,
Traeger, J., Merrill, J.P.:
Human glomerulonephritis an the C3 nephritic
factor (C3NeF).
Clin.Nephrol. 5, 93 (1976)

57. Berthoux, F.C., Ducret, F., Colon, S., Blanc-Brunat, N., Zech, P.Y., Traeger, J.:
Renal transplantation in mesangioproliferative glomerulonephritis (MPGN): Relationship between the high frequency of recurrent glomerulonephritis and hypocomplementemia.
Kidn.Int. 7, 323-327 (1975)
58. Bhorade, M.S., Carag, H.B., Lee, H.J., Potter, E.V., Dunca, G.:
Nephropathy of secondary syphilis.
J.Amer.med.Ass. 216, 1159 (1971)
59. Bläker, F., Hellwege, H.H., Kramer, U., Thoenes, W.:
Perimembranöse Glomerulonephritis bei chronischer Hepatitis mit persistierendem Hepatitis-B-Antigen.
Dtsch.med.Wschr. 100, 790 (1975)
60. Blumberg, A., Studer, U., Briner, J.:
Hämolytisch-urämisches Syndrom bei einer jungen Frau nach Einnahme von Ovulationshemmern.
Schweiz.med.Wschr. 105, 1324 (1975)
61. Bock, K.D., Bohle, A.:
Perakut verlaufende primär maligne Nephrosklerose mit irreversiblen Nierenversagen und maligner Hypertonie nach Ovulationshemmern.
Dtsch.med.Wschr. 98, 757 (1973)
62. Bohle, A.:
Morphologie der transplantierten Niere.
In: VIII.Symp.Ges.Nephrol. Aachen 1971.
Heintz, R., Holzhueter, H. (eds). Aachen.
Published by the Editors, 1972, 183
63. Bohle, A.:
Pathologische Anatomie der Glomerulonephritiden.
In: Nierenkrankheiten. 4th ed. Sarre, H. (ed).
Stuttgart: Thieme 1976, 239
64. Bohle, A., Buchborn, E., Edel, H.H.:
Morphologisch-klinischer Beitrag zum Verlauf einer akuten membranösen Glomerulonephritis (sog. Lipoidnephrose).
Virchows Arch. A 347, 316 (1969)
65. Bohle, A., Buchborn, E., Edel, H.H., Renner, E., Wehner, H.:
Zur pathologischen Anatomie und Klinik der Glomerulonephritis. I. Die akuten und perakuten Glomerulonephritiden.
Klin.Wschr. 47, 733 (1969)



66. Bohle, A., Eichenseher, N., Fischbach, H., Kronenberg, K.H., Wehner, H.:
Glomerulonephritis in children and adults. Analysis of 2520 renal biopsies.
In: Proc. 5th Int. Congr. Nephrol., Mexico 1972.
Basel and New York:
Karger, 1974, Vol. I, 44
67. Bohle, A., Eichenseher, N., Fischbach, H., Neild, G.H., Wehner, H., Edel, H.H., Losse, H., Renner, E., Reichel, W., Schuetterle, W.:
The different forms of glomerulonephritis.
Morphological and clinical aspects analyzed in 2500 patients.
Klin. Wschr. 54, 59 (1976)
68. Bohle, A., Fischbach, H., Wehner, H., Woerz, U., Edel, H.H., Kluthe, R., Scheler, F.:
Minimal change lesion with nephrotic syndrome and focal glomerular sclerosis (variations of minimal proliferative intercapillary glomerulonephritis with the nephrotic syndrome).
Clin. Nephrol. 2, 52 (1974)
69. Bohle, A., Gaertner, H.V., Fischbach, H., Bock, K.D., Edel, H.H., Froetscher, U., Kluthe, R., Moenninghoff, W., Scheler, F.:
The morphological and clinical features of membranoproliferative glomerulonephritis in adults.
Virchows Arch. A 363, 213 (1974)
70. Bohle, A., Grund, K.E., Helmchen, U., Meyer, D.:
Primary malignant nephrosclerosis.
Clinical Sci. and Molecular Medicine 51, 23-25 (1976)
71. Bohle, A., Helmchen, U., Grund, K.E., Gaertner, H.V., Meyer, D., Bock, K.D., Bulla, M., Büniger, P., Diekmann, L., Froetscher, U., Hayduk, K., Kastors, W., Strauch, M., Scheler, F., Christ, H.:
Malignant nephrosclerosis in patients with hemolytic-uremic syndrome (primary malignant nephrosclerosis).
Curr. Top. Pathol. 65, 81 (1977)
72. Bohle, A., Grund, K.E., Mackensen, S., Tolon, M.:
Correlation between renal interstitium and level of serum creatinine. Morphometric investigations of biopsies in perimembranous glomerulonephritis.
Virchows Arch. 373, 15 (1977)

73. Border,W., Abrass,C., Hall,C., Brown,C. Glassock,L.,
Coggins,C.:
Detection of circulating immune complexes
in adult idiopathic nephrotic syndrome (AINS).
Kidney Int. (abstract) 13, 58 A (1978)

74. Border,W.A., Baehler,R.W., Bhathena,D., Glassock,R.J.:
IgA Antibasement membrane nephritis with pulmonary
hemorrhage.
Ann.int.Med. 91, 21 (1979)

75. Brain,M.C.:
Microangiopathic hemolytic anemia.
Ann.Rev.Med. 21, 133 (1970)

76. Brain,C.B., Clarkson,A.R., Robson,J.S., Thomson,D.,
Ogg,C.S.:
Haemolytic uraemic syndrome in women taking oral
contraceptives.
Lancet 1973 I, 1479-1481

77. Brass,H., Lapp,H.:
Nephropathie durch Goldtherapie, klinische und
elektronenoptische Untersuchungen.
Arch.klin.Med. 216, 371 (1969)

78. Brass,H.:
Die perkutane Nierenbiopsie.
Nieren- und Hochdruckkrankheiten 5, 171 (1978)

79. Brass,H., Lapp,H.:
Renale thrombotische Mikroangiopathie mit benigner
Hypertonie und Urämie nach kontrazeptiver Hormon-
therapie.
Med.Klin. 71, 1617 (1976)

80. Brun,C., Bryld,C., Fenger,L., Jorgensen,F.:
Glomerular lesions in adults with the Schönlein-
Henoch syndrome. A light and electron microscopic
study.
Acta Pathol. Microbiol.Scand. (A) 79, 569 (1971)

81. Baart de la Faille-Kuyper,E.H., Van der Meer,J.B.,
Kater,L., Mul,N.:
Alternate pathway complement activation by IgA in
Schönlein-Henoch syndrome.
Neth.J.Med. 17, 5 (1974)

82. Braunstein, G.D., Lewis, E.J., Galvanek, E.G.,
Hamilton, A., Bell, W.R.:
The nephrotic syndrome associated with secondary
syphilis.
Amer.J.Med. 48, 643 (1970)
83. Bright, R. (1827-1831). Reports of medical cases
selected with a view of illustrating the symptoms
and cause of diseases by a reference to morbid
anatomy.
Vol. I. p. 231. Longman, Rees, Orne, Brown and Green,
London.
84. Brown, C.B., Clarkson, A.R., Robson, J.S., Cameron, J.S.,
Thomson, D., Ogg, C.S.:
Haemolytic uraemic syndrome in women taking oral
Contraceptives.
Lancet 193 I, 1479
85. Burkholder, P.M.:
Immunology and immuno-histopathology of renal disease.
Becker, L. (ed.). New York, London: Hoeber Medical
Div., Harper and Row, 1968, 197
86. Burkholder, P.M.:
Ultrastructural demonstration of injury and
perforation of glomerular capillary basement
membrane in acute proliferative glomerulonephritis.
Amer.J.Path. 56, 251 (1969)
87. Burkholder, P.M., Hyman, L.R., Krueger, R.P.:
Characterization of mixed membranous and proliferative
glomerulonephritis. In: Glomerulonephritis.
Kincaid-Smith, P., Mathew, T.H., Lovell-Becker, E. (eds.)
New York, John Wiley, 1973, 557
88. Cameron, J.S.:
Histology, protein clearances and response to
treatment in the nephrotic syndrome.
Brit.med.J. 1968 II, 352
89. Cameron, J.S.:
The natural history of glomerulonephritis.
In: Renal Disease, 3rd ed. Black, D (ed.). Oxford:
Blackwell Sci.Publ. 1972, 295
90. Cameron, J.S.:
A clinician's view of the classification of
glomerulonephritis. In: Glomerulonephritis.
Kincaid-Smith, P., Mathew, T.H., Lovell-Becker, E. (eds.).
New York: John Wiley, 1973, 63

91. Cameron, J.S., Ogg, C.S.:
Rapidly progressive glomerulonephritis with
extensive crescents. In: Glomerulonephritis.
Kincaid-Smith, P., Mathew, T.H., Lovell-Becker, E. (eds.)
New York: John Wiley, 1973, 735
92. Cameron, J.S., Ogg, C.S., Turner, D.R., Weller, K.U.:
Focal glomerulosclerosis. In: Glomerulonephritis.
Kincaid-Smith, P., Mathew, T.H., Lovell-Becker, E. (eds.)
New York: John Wiley 1973, 248
93. Cameron, J.S., Ogg, C.S., Turner, D.R., Weller, K.U.,
Withe, R.H., Glasgow, E.F., Peters, D.K., Martin, A.:
Mesangiocapillary glomerulonephritis and persistent
hypocomplementemia. In: Glomerulonephritis.
Kincaid-Smith, P., Mathew, T.H., Lovell-Becker, E. (eds.)
New York: John Wiley 1973, 541
94. Cameron, J.S., Ogg, C.S.:
Rapidly progressive glomerulonephritis with
extensive crescents, in Kincaid-Smith, P., Mathew, T.H.,
Becker, E.L. (eds.): Glomerulonephritis: Morphology.
Natural History and Treatment.
New York, John Wiley & Sons Inc., 1973 pt 2,
pp 735-738.
95. Cameron, J.S., Ogg, C.S., White, R.H.R., Glasgow, E.F.:
The clinical features and prognosis of patients with
normocomplementemic mesangiocapillary glomerulone-
phritis.
Clin. Nephrol. I, 8 (1973)
96. Cameron, J.S., Turner, D., Visnides, G., Leibowitz, S.,
Lossof, M., Ogg, C., Chantler, C. Brown, C.:
The kidney in systemic lupus erythematoses.
In: Seminars in Nephrology 1977 (ed.).
Lovell-Becker, E., 41
97. Cameron, J.S., Turner, D.R., Ogg, C.S., Sharpstone, P.,
Brown, C.B.:
The nephrotic syndrome in adults with minimal change
glomerular lesions.
Quart. J. Med. 43, 461 (1964)
98. Cameron, J.S., Ogg, C.S., Turner, D.R., Weller, R.O.:
Membranous Nephropathy. In Kincaid-Smith, P., Mathew,
T.H., Becker, E.L. (eds.): Glomerulonephritis,
Morphology, Natural History and Treatment.
Part I. John Wiley & Sons, New York, 1973, 473

99. Cameron, J.S.:
Pathogenesis and treatment of membranous nephropathy.
Kidney Int. 15, 88-103 (1979)
100. Cameron, J.S., Vick, R.:
Plasma C3 in hemolytic-uremic syndrome and the
thrombotic thrombocytopenic purpura.
Lancet 1973 II, 975
101. Cameron, J.S., Ogg, C.S., White, R.H.R.:
Observations on the minimal change lesion in
glomerulonephritis. In Kincaid-Smith, P., Mathew, T.H.,
Becker, E.L. (eds.): Glomerulonephritis. Morphology,
Natural History and Treatment. Part I, John Wiley
& Sons, New York 1973, 211
102. Chirawong, P., Singh Naura, R., Kincaid-Smith, P.:
Fibrin degradation products and the role of
coagulation in "persistent" glomerulonephritis.
Ann.int.Med. 74, 853 (1971)
103. Churg, J.:
Electron microscopic aspects of renal pathology.
In: Structural Basis of renal Diseases.
Becker, E.L. (ed.), New York, Hoeber, 1968, 132
104. Churg, J., Duffy, J.L.:
Classification of glomerulonephritis based on morphology.
In: Glomerulonephritis Kincaid-Smith, P., Mathew, T.H.,
Lovell-Becker, E. (eds.)
New York, John Wiley, 1973, 43
105. Churg, J., Ehrenreich, I.:
Membranous nephropathy. In: Glomerulonephritis.
Kincaid-Smith, P., Mathew, T.H., Lovell-Becker, E. (eds.)
New York: John-Wiley, 1973, 443
106. Churg, J., Grishman, E.:
Ultrastructure of immune deposits in renal glomeruli.
Ann.int.Med. 76, 479 (1972)
107. Churg, J., Grishman, E., Goldstein, M.H., Yunis, S.L.,
Porush, J.G.:
Idiopathic nephrotic syndrome in adults. A study and
classification based on renal biopsies.
N.Engl.J.Med. 272, 165 (1965)

108. Churg, J., Habib, R., White, R.H.:
Pathology of the nephrotic syndrome in children.
A report of the international study of kidney disease
in children.
Lancet 1970 I. 1299
109. Churg, J., Koffler, D., Morat, E., Barnett, R.N.:
Hemolytic-uremic syndrome as a cause of postpartum
renal failure.
Am.J.Obst.Gynecol. 108, 253 (1970)
110. Churg, J., Morita, T., Suzuki, Y.:
Glomerulonephritis with fibrin and crescent formation.
In: Glomerulonephritis. Kincaid-Smith, P. Mathew, T.H,
Lovell-Becker, E. (eds.). New York: John-Wiley 1973,
677
111. Clarkson, A.R., Lawrence, J.R., Meadows, R., Seymour, A.E.
The hemolytic-syndrome in adults.
Quart.J.Med. 39, 227 (1970)
112. Cochrane, C.G.:
Mechanisms involved in the deposition of immune
complexes in tissue.
J.exp.Med. 134, 75 s. (1971)
113. Cochrane, C.G., Koffler, D.:
Immune complex disease in experimental animals and
man.
Adv.Immunol. 16, 185-264 (1973)
114. Cohen, A.S., Reynolds, W.E., Franklin, E.C.:
Preliminary criteria for the classification of
systemic lupus erythematosus.
Bull.Rheum.Dis. 21, 643 (1971)
115. Colten, H.R., Levey, R.H., Rosen, F.S., Alper, C.A.:
Decreased synthesis of C3 in membranoproliferative
glomerulonephritis.
J.Clin.Invest. 52, 20a (1973)
116. Comerford, E.R., Cohen, A.S.:
The nephropathy of systemic lupus erythematosus.
Medicine 46, 425 (1967)
117. Coons, A.H., Kaplan, M.M.:
Localization of antigen in tissue cells.
J.exp.Med. 91, 1 (1950)

118. Costa,C.R.M. Da, Dupont,E., Hamers,R., Hooghe,R., Dupuis,F., Potvieve,P.:
Nephrotic syndrome in bronchogenic carcinoma.
Report of two cases with immunochemical studies.
Clin.Nephrol. 2, 245 (1974)
119. Costanza,M.E., Pinn,V., Schwartz,R.S., Nathanson,L.:
Carcinoembryonic antigen-antibody complexes in
patients with colonic carcinoma and nephrotic syndrome.
New.Engl.J.Med. 289, 520 (1973)
120. Couser,W.G., Idelson,B.A., Stilmant,M.M., Migdal,S.D., Paris,R.C.:
Successful renal transplantation in focal glomerular
sclerosis. Report of two cases.
Clin.Nephrol. 4, 62 (1975)
121. Couser,W.G., Wallace,A., Monaco,A.P., Lewis,E.J.:
Successful renal transplantation in patients with
circulating antibody to glomerular basement membrane:
Report of two cases.
Clin.Nephrol. 1, 381 (1973)
122. Cream,J.J.:
Cryoglobulins in vasculitis.
Clin.exp.Immunol. 10, 117 (1972)
123. Daha,M.R., Austein,K.F., Fearon,D.T.:
Heterogeneity, polypeptide chain composition and
antigenic reactivity of C3 nephritic factor.
J.Immunol. 120, 1389-1394 (1978)
124. Daha,M.R., Austein,K.F., Fearon,D.T.:
The incorporation of C3 nephritic factor (C3NeF) into
a stabilized C3 convertase, C3bBb (C3NeF), and its
release after decay of convertase function.
J.Immunol. 119, 812-817 (1977)
125. Dart,R.A., Deodhar,S.D., McCormack,L.J., Vidt,D.G.:
Clinical immunopathologic studies in rapidly
progressive glomerulonephritis (17 cases).
Lab.Invest. 26, 490 (1972)
126. Dathan,J.R., Hayworth,M.F., Maciver,A.G.:
Nephrotic syndrome in chronic lymphocytic leukaemia.
Brit.med.J. 1974 II, 655.

127. Davies,D.R., Tighe,J.R., Jones,N.F., Brown,G.W.:
Recurrent haematuria and mesangial IgA-deposition.
J.clin.Path. 26, 672 (1973)
128. Davies,D.R., Tighe,J.R., Wing,A.J., Jones,N.F.:
Immunoglobulin deposition in membranous
glomerulonephritis: Immunofluorescence and
immunoelectron microscopy findings.
Histopathology 1, 39 (1977)
129. Davis,B.K., Cavallo,T.:
Deposition of early complement components in
membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN).
Lab.Invest. 34, 311 (1976)
130. Davis,AE, Ziegler,JB, Gelfand, EW, Rosen,FS,
Alper,CA:
Heterogeneity of Nephritic Factor and its
identification as an immunoglobulin.
Proc Natl Acad Sci USA 74, 3980-3983 (1977)
131. Davies,JS, Godfrey,SM, Winfield,JB:
Direct evidence for circulating DNA/ant DNA
complexes in systemic lupus erythematosus
Arthr.Rheum. 21, 17-22 (1978)
132. De Oliveira,L.:
Pulmonary lesions produced by nephrotoxic anti-
placenta-serum.
Internat.Arch.Allergy 12, 356 (1958)
133. Dickinson,W.H.:
Diseases of the Kidney and Urinary Derangements.
Part 2, Longmans, Green, London, 1875, 379
134. Dillard,M.G., Tillman,R.L., Sampson,C.C.:
Lupus nephritis: Correlation between the clinical
course and presence of electron dense deposits.
Lab.Invest. 32, 261 (1975)
135. Dixon,F.J.:
The pathogenesis of immunologically induced nephritis.
In: Proc. 3rd Internat. Congr. Nephrology,
Washington 1966. Basel and New York:
Karger 1967 Vol. II, 97
136. Dixon,F.J. (1953).
Use of I131 immunologic investigations.
J.Allergy 24, 547

137. Dixon, F.J. :
The pathogenesis of glomerulonephritis.
Amer.J.Med. 44, 493 (1968)
138. Dixon, F.J., Adstone, M.B.A., Toniatti, G. :
Pathogenesis of immune complex glomerulonephritis
of New Zealand mice.
J.exp.Med., 134, 65 s (1971)
139. Dixon, F.J., Feldman, J.D., Vazquez, J. :
Experimental glomerulonephritis. The pathogenesis of
a laboratory model resembling the spectrum of human
glomerulonephritis
J.exp.Med. 113, 899 (1961)
140. Dixon, F.J., McPhaul, J.J.jr., Lerner, R. :
Recurrence of glomerulonephritis in the transplanted
kidney.
Arch.int.Med. 123, 554 (1969)
141. Dodge, W.F., Spargo, B.H., Travis, L.B., Srivastava, R.N.,
Carvajal, H.F., Benkelaer, M.B. De, Longley, M.P.,
Menchaca, J.A. :
Poststreptococcal glomerulonephritis. A prospective
study in children.
New Engl.J.Med. 286, 273 (1972)
142. Droz, D. :
Natural history of primary glomerulonephritis
with mesangial deposits of IgA.
Contr.Nephrol. 2, 150-157 (1976)
143. Droz, D., Nabarra, B., Noell, L., Leibowitch, J.,
Crosnier, J. :
Recurrence of dense deposits in transplanted kidneys:
I Sequential survey of the lesions.
Kidn.Int. 15, 386 (1979)
144. Druet, Ph., Bariety, J., Bernard, D., Lagrue, G. :
Les glomerulopathies primitives a depots
mesangiaux d'IgA et d'IgG Etude clinique et
morphologique de 52 cas.
Presse med. 78, 583 (1970)
145. Dubols, E.L. :
Lupus erythematoses
ed. 2 Los Angeles
University of Southern California
Press 1974

146. Ducret, F.:
Les glomerulonephritis mesangioproliferatives
idiopathiques de l'adulte: etude clinique,
serologique et histologique-62 cas.
In: These des Medicine, Lyon-France, 1-156 (1975)
147. Dujovne, I., Pollak, V.E., Pirant, C.L., Dillard, M.G.:
The distribution and character of glomerular
deposits in systemic lupus erythematosus.
Kidney Internat. 2, 33 (1972)
148. Duncan, D.A., Drummond, K.N., Michael, A., Vernier, R.L.:
Pulmonary hemorrhage and glomerulonephritis. Report
of six cases and study of the renal lesions by the
fluorescent antibody technique and electron
microscopy.
Ann.Int.Med. 62, 920 (1965)
149. Dunnill, M.S.:
Pathological basis of renal disease.
London. Philadelphia, Toronto:
Saunders Company Ltd. (1976)
150. Earle, D.P.:
Glomerulonephritis in the adult populations.
In: Cornell Seminars in Nephrology. Becker, E.L. (ed.)
New York: John Wiley, 73 (1973)
151. Earle, D.P., Jennings, R.B.:
Focal glomerular lesions.
Transact.Amer.Clin.Ass. 72, 24 (1960)
152. Ehrenreich, T., Churg, J.:
Pathology of membranous nephropathy.
In: Pathology Annual. Sommers, S.C. (ed.).
New York: Appleton Century Crofts, 1968, Vol. III
153. Eigler, J., Finke, K., Gröschel, G., Held, F., Eigler,
F.W., Engelking, K., Bohle, A.:
Nierentransplantation bei hämolytisch-urämischem
Syndrom.
Klin.Wschr. 50, 648 (1972)
154. Eisinger, A.J.:
Goodpasture's syndrome: Failure of nephrectomy to
cure pulmonary hemorrhage.
Amer.J.Med. 55, 565 (1973)

155. Eisinger,AJ, Shortland,JR, Moorhead,PJ:
Renal disease in partial lipodystrophy.
Q J Med. 56, 343-354 (1972)

156. Ellis,A.:
Natural history of Bright's disease.
Lancet 1942/I, 1

157. Epstein,C.J., Sahud,M., Piel,C.F., Goodman,J.R.,
Bernfield,M.R., Kushner,J.H., Albin,A.:
Hereditary mecrothrombocytopathia, nephritis and
deafness.
Am.J.Med. 52, 299 (1972)

158. Erwin,D.T., Donadio,J.V., Holley,K.E.:
The clinical course of idiopathic membranous
nephropathy.
Mayo Clin.Proc. 48, 697 (1973)

159. Evans,D.J., Williams,D.G., Peters,D.K., Sissions,J.G.
Boulton-Jones,J.M., Ogg,C.S., Cameron,J.S.,
Hoffbrand,B.I.:
Glomerular deposition of properdin in Henoch-
Schoenlein syndrome and idiopathic focal nephritis.
Brit.Med.J. 1973/III, 326

160. Ewan,P., Jones,H., Rhodes,C., Hughes,J.:
Detection of intrapulmonary hemorrhage with carbon
monoxide uptake.
New Engl.J.Med. 295, 1391-1396 (1976)

161. Fahr,T.:
Pathologische Anatomie des Morbus Brightii.
In: Handbuch der speziellen Pathologie.
Henke-Lubarsch (ed.).
Berlin, Heidelberg und New York: Springer 1925,
Vol. VI

162. Fahr,T.:
Über atypische Befunde aus den Kapiteln des Morbus
Brightii nebst anhangsweisen Bemerkungen zur
Hypertoniefrage.
Virchows Archiv 248, 323-336 (1924)

163. Fahr,T.:
Die Nephrosklerose. In: Nierenkrankheiten
(Becher,E., ed.).
Jena: Fischer 1944.Vol. 1, 638-650

164. Faith, G.C., Trump, B.F.:
The glomerular capillary wall in human kidney
disease: Acute glomerulonephritis, systemic lupus
erythematoses and preeclampsia-eclampsia.
Lab. Invest. 15, 1682 (1966)
165. Farquhar, M.G., Wissig, S.I., Palade, G.E.:
Glomerular permeability.
J. exp. Med. 47. 113 (1961)
166. Feldman, J.D., Mardiney, M.R., Shuler, S.E.:
Immunology and morphology of acute glomerulonephritis
Lab. Invest. 15, 283 (1966)
167. Fellastre, J.P., Morel-Maroger, L., Ducroiset, B.,
Richet, G.:
Atteinte renale du purpura rhumatoïde chez l'adulte.
Etude de 20 biopsies rénales. Interet de l'examen
glomérulaire en immunofluorescence.
Presse Med. 78, 2372 (1970)
168. Finlayson, G., Alexander, R., Juncos, L., Schlein, E.,
Teague, P., Waldman, R., Cade, R.:
Immunoglobulin A glomerulonephritis.
Lab. Invest. 32, 140 (1975)
169. Fischer, R., Ahrens, H.P., Selberg, W., Berning, H.:
Über die symptomarme Glomerulonephritis.
Dtsch. med. Wschr. 95, 802 (1970)
170. Fish, A.J., Blau, E.B., Westberg, N.G., Burke, B.A.,
Vernier, R.L., Michael, A.F.:
Systemic lupus erythematosus within the first two
decades of life.
Amer. J. Med. 62, 99 (1977)
171. Fish, A.J., Michael, A.F., Good, R.A.:
Pathogenesis of glomerulonephritis. In: Diseases
of the Kidney. Strauss, M.B., Welt, L.G. (eds.).
Boston: Little Brown and Co., 1971, 373
172. Forristal, J., Iitaka, K., Vallota, E.H., West, C.D.:
Correlations between serum factor B and C3b
inactivator levels in normal subjects and in patients
with infections, nephrosis and hypocomplementaemic
glomerulonephritis.
Clin. Exp. Immunol. 28, 61-71 (1977)

173. Freyria, M., Berthoux, F.C., Tremblay, M., Traeger, J.:
Quantitative measurements of specific activators of
the properdin system ("true C3NeF) in human
glomerulonephritis (GN). In: VIth International
congress of nephrology, Firenze, 1975, Abstract
No. 370

174. Frotscher, U., Thelen, M., Fuchs, H.J., Jenett, G.,
Kleber, U., Richter, G., Wilbrandt, R.:
Primäre maligne Nephrosklerose.
Dtsch. Med. Wschr. 100, 601 (1975)

175. Gaboardi, F., Edefonti, A., Imbasciati, E., Tarantino,
A., Mihatsch, M.J., Zollinger, H.U.:
Alport's syndrome (progressive hereditary nephritis).
Clin. Nephrol. 2, 143 (1974)

176. Gairdner, D.:
The Schönlein-Henoch syndrome (anaphylactoid
purpura).
Q. J. Med. 17, 95 (1948)

177. Galle, P., Berger, J.:
Depots fibrinoides intercapillaires.
J. Urol. Nephrol. 68, 123-127 (1962)

178. Galle, P., Hinglais, N., Crosnier, J.:
Recurrence of an original glomerular lesion in three
allografts.
Transplant. Proc. 3, 368 (1971)

179. Galle, P., Mathieu, P.:
Electron dense alteration of kidney basement membrane.
A renal lesion specific of a systemic disease.
Amer. J. Med. 58, 749 (1975)

180. Ganter, P., Berger, J.:
Nephropathies associantes une glomerulite
proliferante et des depots au sein des basales.
Etude histochimique de trois cas.
J. Urol. Nephrol. 69, 96 (1963)

181. Gärtner, H.V., Fischbach, H., Wehner, H., Bohle, A.,
Edel, H.H., Kluthe, R., Scheler, F., Schmülling, R.M.:
Comparison of clinical and morphological features
of peri (epi-intra) membranous glomerulonephritis.
Nephron 13, 288 (1974)

182. Gärtner, H.V., Watanabe, T., Ott, U., Adam, A., Bohle, A., Edel, H.H., Kluthe, R., Renner, E., Scheler, F., Schmülling, R.M., Sieberth, M.G.:
Correlation between morphologic and clinical features in idiopathic perimembranous glomerulonephritis. A study on 403 renal biopsies of 367 patients.
Curr T Pathol. 65, 1-29 (1977)

183. Gärtner, H.V., Neild, G.H., Bohle, A., Hallauer, W., Hoppe-Seyler, G., Lüttgen, F.M., Schollmeyer, P.:
Perimembranöse Glomerulonephritis nach Penicillamin-Therapie. Bericht über 31 Fälle.
Klin.Wschr. 53, 835-837 (1975)

184. Glaser, C., Gautier, E., Steck, A., Siebenmann, R.E., Oederlein, R.:
Hämolytisch-urämisches Syndrom: Bilaterale Nierenrindennekrose bei akuter erworbener hämolytischer Anämie.
Schweiz.Med.Wschr. 85, 905 (1955)

185. Gavras, H., Brown, W.C.B., Brown, J.J., Lever, A.F., Linton, A.L., MacAdam, R.F., George, M.B., McNicol, P., Robertson, J.I.S., Wardrop, Ch.:
Microangiopathic hemolytic anemia and the development of the malignant phase of hypertension. Suppl.II to Circulat.
Res. 28 and 29, 127-141 (1971)

186. Gavras, H., Oliver, N., Aitchinson, J., Begg, C., Briggs, J.D., Brown, J.J., Horton, P.W., Lee, F., Lever, A.F., Prentice, C., Robertson, J.I.S.:
Abnormalities of coagulation and the development of malignant phase hypertension.
Kidney International 8, 252-261 (1975)

187. Gelfand, M.C., Frank, M.M., Green, I.:
A receptor for the third component of complement in the human renal glomerulus.
J.Exp.Med. 142, 1029-1035 (1975)

188. Gerber, M.A., Paronetto, F.:
IgE in glomeruli of patients with nephrotic syndrome.
Lancet 1971/I, 1097

189. Germuth, F.G., Rodriguez, E.:
Immunopathology of the renal glomerulus. Immune complex deposits and ant basement membrane disease.
Boston: Little, Brown and Co., 1973

190. Germuth, F.G., Taylor, T.J., Siddiqui, Sy., Rodriguez, E.:
Immune complex disease VI: Some determinants of the varieties of glomerular lesions in the chronic bovine serum albumin-rabbit-system.
Lab-Invest. 37, 162-169 (1977)
191. Germuth, F.J. Jr., Flanagan, C., Montenegro, M.R. (1957).
The relationships between the chemical nature of the antigen, antigen dosage, rate of antibody synthesis and the occurrence of arteritis and glomerulonephritis in experimental hypersensitivity.
Johns Hopk.med.J. 101, 149
192. Gianantonio, C.A., Vitacco, M., Mendilaharsu, F., Gallo, G.E., Sojo, E.T.:
The hemolytic-uremic syndrome.
Nephron 11, 174 (1973)
193. Giangiacomo, J., Cleary, T.G., Cole, B.R., Hoffsten, P., Robson, A.M.:
Serum immunoglobulins in nephrotic syndrome.
N.Engl.J.Med. 193, 8 (1976)
194. Ginzler, E.M., Nicastri, A.D., Chen, C.K., Friedman, E.A., Diamond, H.S., Kaplan, K.:
Progression of mesangial and focal to diffuse lupus nephritis.
New Engl.J.Med. 291, 693 (1974)
195. Girndt, J., Kramer, P., Quellhorst, E., Held, K., Bohle, A., Scheler, F.:
Ovulationshemmer, Hypertonie und Nephrosklerose.
Dtsch.Med.Wschr. 101, 1246 (1976)
196. Glasgow, E.F., White, R.H.R.:
"Not so minimal".
Nephron 8, 403 (1971)
197. Glassock, R.J.:
A clinical and immunopathologic dissection of rapidly progressive glomerulonephritis.
Nephron 22, 253 (1978)
198. Goldmann, M.:
Fluorescent antibody methods.
New York and London: Academic Press, 1968

199. Germuth, F.G., Jr., Choi, I.-J., Taylor, J.J.,
Rodriguez, E.:
Antibasement membrane disease. I. The glomerular
lesions of Goodpasture's disease and experimental
disease in sheep.
Johns Hopk. Med. J. 131, 367 (1972)
200. Götze, O., Müller-Eberhard, H.J.:
The C3 activator system: An alternate pathway of
complement activation.
J. exp. Med. 134, 90 (1971)
201. Goodpasture, E.W.:
The significance of certain pulmonary lesions in
relation to the etiology of influenza.
Am. J. Med. Sci 158, 863 (1919)
202. Graham, R.C., Karnovsky, M.J.:
The early stages of absorption of injected
horseradish peroxidase in the proximal tubules of
mouse kidney: Ultrastructural cytochemistry by a new
technique.
J. Histochem. Cytochem. 14, 291 (1966)
203. Grishman, E., Churg, J.:
Pathology of "progressive" lipoid nephrosis.
Lab. Invest. 22, 499 (1970)
204. Grishman, E., Churg, J.:
Pathology of nephrotic syndrome with minimal or minor
glomerular changes. In: Glomerulonephritis.
Kincaid-Smith, P., Mathew, T.H., Lovell-Becker, L. (eds.).
New York, John Wiley, 1973, 165
205. Grishman, E., Churg, J.:
Focal glomerular sclerosis in nephrotic patients.
An electron microscopic study of glomerular
podocytes.
Kidney Internat. 7, 111 (1975)
206. Grishman, E., Cohen, S., Salomon, M.J., Churg, J.:
Renal lesions in acute rheumatic fever.
Amer. J. Path. 51, 1045 (1967)
207. Grishman, E., Porush, J.G., Lee, S.L., Churg, J.:
Renal biopsies in lupus nephritis. Correlation of
electron microscopic findings with clinical course.
Nephron 10, 25 (1973)

208. Grishman, E., Porush, J.G., Rosen, S.M., Churg, J.:
Lupus nephritis with organized deposits in the
kidneys.
Lab. Invest. 16, 717 (1967)
209. Grottum, K.A., Flatmark, A., Myhre, E., Jansen, H.,
Teisberg, P., Oystese, B. Husby, G., Hovig, T.:
Immunological hereditary nephropathy.
Acta med. scand. Suppl. 571, 1 (1974)
210. Gyorkey, F., Gyorkey, P.:
Systemic lupus erythematosus.
Amer. J. Path. 62, 56 (1971)
211. Habib, R.:
Classification anatomique des nephropathies
glomerulaires.
Päd. Fortbild. 28, 3 (1970)
212. Habib, R.:
Classification of glomerulonephritis based on
morphology. In: Glomerulonephritis. Kincaid-Smith, P.,
Mathew, T.H., Lovell-Becker, E. (eds.).
New York: John Wiley, 17 (1973)
213. Habib, R.:
Focal glomerular sclerosis.
Kidney Internat. 4, 355 (1973)
214. Habib, R., Guler, M.C.:
Les lésions glomerulaires focales des syndromes
nephrotiques idiopathiques de l'enfant.
Nephron, 8, 382 (1971)
215. Habib, R., Gubler, M.C.:
Focal sclerosing glomerulonephritis.
In: Glomerulonephritis. Kincaid-Smith, P., Mathew,
T.H., Lovell-Becker, L. (eds.).
New York: John Wiley, 263 (1973)
216. Habib, R., Gubler, M.C., Maiz, H.B., Levy, M.:
Dense deposit disease: a variant of membranoprolife-
rative glomerulonephritis.
Kidney Internat. 7, 204 (1975)
217. Habib, R., Kleinkecht, C.:
The primary nephrotic syndrome of childhood.
Path. Ann. 6, 417 (1971)

218. Habib,R., Kleinknecht,C., Gubler,M.C.:
Extramembranous glomerulonephritis in children.
Report of 50 cases.
J.Pediat. 82, 754 (1973)
219. Habib,R., Levy,M.:
Les nephropathies de purpura rheumatoide chez
l'enfant.
Arch.franc.Ped. 29, 305 (1972)
220. Habib,R., Levy,M., Gubler,M.C., Broyer,M., Habib,M.:
Lipodystrophie partielle, hypocomplementemie, et
glomerulonephrite.
Arch.France Ped. 34: cxcvii-ccxii (1977)
221. Habib,R., Loirat,C., Gubler,M.C., Lévy,M.:
Morphology and serum complement levels in membrano-
proliferative glomerulonephritis, in Advances in
Nephrology, edited by Hamburger J, Crosnier,J.,
Maxwell,MH, Chicago, Yearbook Medical Publishers,
1974, vol. 4, 109-136
222. Hall,C.V. (1953). Studies of normal glomerular
structure by electron microscopy.
Proc. 5th Ann.Conf.Nephrotic-Syndrome, p. 1.
Natl. Nephrosis Foundation, New York
223. Hallauer,W., Gärtner,H.V., Kronenberg,K.H.,
Mantz,G.:
Immunkomplexnephritis mit nephrotischem Syndrom
unter Therapie mit D-Penizillamin.
Schweiz.Med.Wschr. 104, 434-438 (1974)
224. Hallman,N., Novio,R., Kouselainen,K., Vilska,J.,
Kojo,H.:
Das kongenitale nephrotische Syndrom.
Ergebn.inn.Med.Kinderheilk..N.F. 30, 3 (1970)
225. Hamburger,J. Hinglais,N., Montera,H. de:
Renal biopsy in 1000 cases of chronic glomerular dise-
ase. In: Nephrology. Cornell Seminars. Lovell-Becker,
E., Heinemann,H.O., Sherman,K.L. (eds.).
Baltimore: Williams and Wilkins, 1971, 63
226. Hammar,S.P., Bloomer,A., McCluskey,D.:
Adult hemolytic-uremic syndrome with renal arteriolar
deposition of IgM and C3.
Am.J.Clin.Pathol. 70, 434 (1978)

227. Hardwicke, J., Soothill, J.F., Squire, J.R., Holt, G.:
Nephrotic syndrome with pollen hypersensitivity.
Lancet 1, 500 (1959)
228. Hayslett, J.P., Krassner, S., Beusch, K.G., Kashgarian, M., Epstein, F.H.:
Progression of "lipoid nephrosis" to renal insufficiency.
New Engl. J. Med. 281, 181 (1969)
229. Heaton, J.M., Turner, D.R., Cameron, J.S.:
Localization of glomerular deposits in Henoch-Schoenlein nephritis.
Histopathology 1, 93-104 (1977)
230. Henningsen, B., Maintz, J., Basedow, M., Harders, H.:
Nephrotisches Syndrom durch Penicillamin.
Dtsch. Med. Wschr. 98 1768 (1973)
231. Heptinstall, R.H.:
Pathology of the Kidney.
London: Churchill (1966)
232. Heptinstall, R.H.:
Focal glomerulonephritis. In: Diseases of the Kidney. 2nd ed. Strauss, M.B., Welt, L.G. (eds.).
Boston: Little, Brown and Co. 463 (1971)
233. Heptinstall, R.H., Joeke, A.M.:
Focal glomerulonephritis. A study based on renal biopsies.
Quart. J. Med. N.S. 28, 329 (1959)
234. Heptinstall, R.H., Joeke, A.M.:
Focal glomerulonephritis. In: Diseases of the Kidney. Strauss, M.B., Welt, L.G. (eds.).
Boston: Little, Brown and Co. 306 (1963)
235. Heptinstall, R.H., Salmon, M.V.:
Pulmonary haemorrhage with extensive glomerular disease of the kidney.
J. clin. Path. 12, 272 (1959)
236. Heptinstall, R.H.:
Rapidly progressive glomerulonephritis. In: Heptinstall, R.H. (ed.). Pathology of the Kidney, ed. 2 Boston: Little Brown and Co. 371-391 (1974)

237. Herdman, R.C., Pickering, R.J., Michael, A.F., Vernier, R.L., Fish, A.J., Gewurz, H., Good, R.A.:
Chronic glomerulonephritis associated with low serum complement activity (chronic hypocomplementemic glomerulonephritis).
Medicine (Baltimore) 49, 207 (1970)
238. Higgins, C.B., Braunwald, E.:
The prostaglandins.
Amer.J.Med. 53, 92 (1972)
239. Hijmans, W. (ed.):
Proc. of the fifth int. Conference on immunfluorescence and related techniques.
Ann.N.Y.Acad.Sci. 254 (1975)
240. Hinglais, N., Grünfeld, J.P., Bois, E.:
Characteristic ultrastructural lesion of the glomerular basement membrane in progressive hereditary nephritis (Alport's syndrome).
Lab.Invest. 27, 473 (1972)
241. Hollcraft, R.M., Dubois, E.L., Lundberg, G.D., Chandor, S.B., Gilbert, S.B., Quismorio, F.P., Barbour, B.H., Fiou, G.J.:
Renal damage in systemic lupus erythematosus with normal renal function.
J.Rheumatol. 3, 251 (1976)
242. Holland, N.H., De Bracco, M.M.E., Christian, C.L.:
Pathways of complement activation in glomerulonephritis.
Kidney Int. 1, 106-114 (1972)
243. Hopper, J., Jr., Ryan, P., Lee, J.C., Rosenau, W.:
Lipoid nephrosis in 3 adult patients: renal biopsy study by light, electron and fluorescence microscopy with experience in treatment.
Medicine 49, 321 (1970)
244. Hoyer, J.R., Raij, L., Vernier, R.L., Simmons, R.L., Najarian, J.S., Michael, A.F.:
Recurrence of idiopathic nephrotic syndrome after renal transplantation.
Lancet 1972/II, 343
245. Humair, L.:
Bases immunologiques des nephropathies glomerulaires.
Helv.med.Acta 36, Suppl. 52, 1 (1972)

246. Hunsicker, L.G., Ruddy, S., Carpenter, C.B., Schur, P., Merrill, J.P., Muller-Eberhard, H., Austin, K.F.: Metabolism of third complement component (C3) in nephritis.
N.Engl.J.Med. 287, 835 (1972)
247. Hutton, M.M., Prentice, C.R., Allison, M.E., Duguid, W.P., Kennedy, A.C., Struthers, N.W., McNicol, G.P.: Renal homotransplant rejection associated with microangiopathic hemolytic anemia.
Brit.Med.J. 3, 87 (1970)
248. Hyman, L.R., Burkholder, P.M.: Focal sclerosing glomerulonephropathy with segmental hyalinosis. A clinicopathologic analysis.
Lab.Invest. 28, 533 (1973)
249. Hyman, L.R., Burkholder, P.M.: Focal sclerosing glomerulopathy with hyalinosis.
J.Pediat. 84, 217 (1974)
250. Hyman, L.R., Wagnild, J.P., Beirne, G.J., Burkholder, P.M.: Immunoglobulin A distribution in glomerular disease: analysis of immunofluorescence localization and pathogenetic significance.
Kidney Internat. 3, 397 (1973)
251. International study of kidney disease in children. Nephrotic syndrome in Childhood: Prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis.
Kidney Int. 13, 159-165 (1978)
252. Iversen, P., Brun, C.: Aspiration biopsy of the kidney.
Amer.J.Med. 11, 324 (1951)
253. Jao, W., Pollak, V.E., Norris, V.E., Lewy, P., Pirani, C.L.: Lipoid nephrosis: an approach to the clinicopathologic analysis and dismemberment of idiopathic nephrotic syndrome with minimal glomerular changes.
Medicine 52, 445 (1973)
254. Jenis, E.H., Teichman, S., Briggs, W.A., Sandler, P., Hollerman, C.E., Cakagno, P.L., Knieser, M.R., Jensen, G.E., Valeski, J.E.: Focal segmental glomerulosclerosis.
Amer.J.Med. 57, 695 (1974)

255. Jennings, R.:
Pathology and natural history of acute
glomerulonephritis. In: Acute Glomerulonephritis.
Metcalf, J. (ed.). London: Churchill, 101 (1967)
256. Jones, D.B.:
Nephrotic glomerulonephritis.
Amer.J.Path. 33, 313 (1957)
257. Jones, D.B.:
Focal glomerulonephritis in renal biopsies.
Lab.Invest. 26, 480 (1972)
258. Kallen, R.J., Lee, S.K., Aronson, A.J., Spargo, B.H.:
Idiopathic membranous glomerulopathy preceding the
emergence of systemic lupus erythematosus in two
children.
J.Pediat. 90, 72 (1972)
259. Kaplan, A.P., Gigli, I., Austen, K.F.:
Immunologic activation of Hageman factor and its
relationship of fibrinolysis, bradykinin generation
and complement.
J.clin.Invest. 50, 51 a (1971)
260. Kaplan, B.S., Thomson, P.O., de Chaderevian, J.P.:
The hemolytic-uremic sandrome.
Pediatr.Clin. North Amer. 23, 761 (1976)
261. Kaplan, B.S., Koornhof, H.J.:
Hemolytic-uremic syndrome: failure to demonstrate
circulating endotoxin.
Lancet, 1969/II, 1424
262. Kapur, S., Vanichayakornkul, S., Burns, W.A.:
Morphologic progression of membranoproliferative
(lobular) glomerulonephritis and its recurrence
in a renal allograft: A study by serial biopsies.
Lab.Invest. 30, 400 (1974)
263. Karnovsky, M.J., Ainsworth, S.K.:
The structural basis of glomerular filtration.
Adv. Nephrol. from the Necker Hospital.
Year Book Med.Publ., Chicago 2, 35 (1972)
264. Katz, A., Little, A.H.:
Arch.Path. 96, 132 (1973)

265. Kerkhoven, P., Briner, J., Blumberg, A.:
Nephrotisches Syndrom als Erstmanifestation
maligner Lymphome.
Schweiz.med.Wschr. 103, 1706 (1973)
266. Kibukamusake, J.W., Nutt, M.S.:
Histopathological features of the nephrotic
syndrome associated with quartan malaria.
J.clin.Path. 20, 117 (1967)
267. Kim, Y., Miller, K., Michael, A.F.:
Breakdown products of C3 and Factor B in hemolytic-
uremic syndrome.
J.Lab.Clin.Med. 89, 845 (1977)
268. Kincaid-Smith, P.:
The natural history and treatment of mesangio-
capillary glomerulonephritis. In: Glomerulonephritis.
Kincaid-Smith, P., Mathew, T.H., Lovell-Becker, E. (eds.)
New York, John Wiley, 591 (1973)
269. Kincaid-Smith, P., Hobbs, J.B.:
Glomerulonephritis. A classification based on
morphology with comments on the significance of
vessel lesions.
Med.J.Austral. 2, 1397 (1972)
270. Kincaid-Smith, P., Mathews, D.C.:
The role of coagulation in the obliteration of
glomerular capillaries. In: Glomerulonephritis.
Kincaid-Smith, P., Mathew, T.H., Lovell-Becker, E. (eds.)
New York: John Wiley, 871 (1973)
271. Kincaid-Smith, P.:
Participation of intravascular coagulation in the
pathogenesis of glomerular and vascular lesions.
Kidney International 7, 242-253 (1975)
272. Kisker, C.T., Rush, R.B.:
Absence of intravascular coagulation in the
hemolytic-uremic syndrome.
Am.J.Dis.Child. 129, 223 (1975)
273. Klassen, J., Elswood, C., Grossberg, A.L., Milgrom, F.,
Montes, M., Sepulveda, M., Andres, G.A.:
Evolution of membranous nephropathy into anti-
glomerular basement membrane glomerulonephritis.
New.Engl.J.Med. 290, 1340 (1974)

274. Klavis, G., Drommer, W.:
Goodpasture-Syndrom und Benzineinwirkung.
Arch.Toxikol. 26, 40 (1970)
275. Knepshield, J.H., Roberts, P.L., Davis, C.J.,
Moser, R.H.:
Hereditary chronic nephritis complicated by
nephrotic syndrome.
Arch.Intern.Med. 122, 156 (1968)
276. Koffler, D., Agnello, V., Carr, I., Kunkel, H.G.:
Variable patterns of immunoglobulin and complement
deposition in the kidneys of patients with
systemic lupus erythematosus.
Amer.J.Path. 56, 305 (1969)
277. Koffler, D., Agnello, V., Thoburn, R., Kunkel, H.G.:
Systemic lupus erythematosus-prototype of immune
complex nephritis in man.
J.exp.Med. 134, 169 (1971)
278. Kohler, P.F., Hutt, M.I., Riley, C.:
In vivo metabolism of C3 and C4 in "hypocomple-
mentemic" chronic glomerulonephritis.
J.Clin.Invest. 48, 45 a (1969)
279. Kopelman, H., Asatoor, A.M., Milne, M.D.:
Hyperprolinaemia and hereditary nephritis.
Lancet 1964/II, 1075
280. Labovitz, E.D., Steinmüller, S.R., Henderson, L.W.,
McCurdy, D.K., Goldberg, M.:
"Benign" hematuria with focal glomerulitis in adults.
Ann.int.Med. 77, 723 (1972)
281. Lamb, V., Tisher, C.C., McCoy, R.C., et al:
Membranoproliferative glomerulonephritis with
dense intramembranous alterations.
Lab.Invest. 36, 606 (1977)
282. Larcen, A., Rauber, G., Laprevote, M.C., Lambert, H.,
Andre, J.L.:
Le syndrome uremo-hemolytique du postpartum.
Presse med. 3, 1529 (1974)

283. Lawrence, J.R., Meadows, R.:
The relationship between postpartum renal failure and the hemolytic uremic syndrome.
In: Glomerulonephritis. Kincaid-Smith, P., Mathea, T.H., Lovell-Becker, E. (eds.).
New York: John Wiley, 1973 (1973)
284. Lawrence, J.R.:
Glomerulonephritis with fibrin and crescent formation, in Kincaid-Smith, P., Mathew, T.B., Becker, E.L. (eds.).
Glomerulonephritis.
285. Lee, J.C., Dushkin, E.J., Eyring, E.J., Engleman, E., Hopper, J.:
Renal lesions associated with gold therapy—light and electron microscopic studies.
Arthritis, Rheum. 8, 1 (1965)
286. Lerner, R.A., Glasscock, R.J., Dixon, F.J.:
The role of anti-glomerular basement membrane antibody in the pathogenesis of human glomerulonephritis.
J.exp.Med. 126, 989 (1967)
287. Levy, M., Beaufrils, Gubler, M.C., Habib, R.:
Idiopathic recurrent macroscopic hematuria and mesangial IgA-IgG deposits in children (Berger's disease).
Clin.Nephrol. 1, 63 (1973)
288. Levy, M., Loirat, C., Habib, R.:
Idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis in children (correlations between light, electron, immunofluorescent microscopic appearances and serum C3 and C4 levels).
Biomedicine 19, 447-454 (1973)
289. Lewis, E.J., Schur, P.K., Busch, G.J., Galvanek, E., Merrill, J.P.:
Immunopathologic features of a patient with glomerulonephritis and pulmonary hemorrhage.
Am.J.Med. 54, 507 (1973)
290. Lewis, E.J., Cavallo, T., Harrington, J.T., Cotran, R.S.:
An immunopathologic study of rapidly progressive glomerulonephritis in the adult.
Human Path., 2, 185 (1971)

291. Libit, S.A., Burke, B., Michael, A.F., Vernier, R.L.:
Extramembranous glomerulonephritis in childhood:
Relationship to system lupus erythematosus.
J. Pediatr. 88, 394-406 (1976)
292. Lewy, J.E., Salinas-Madrigal, L., Herdson, P.B.,
Pirani, C.L., Metcalf, J.:
Clinicopathologic correlations in acute post-
streptococcal glomerulonephritis (A correlation
between renal functions, morphologic damage and
clinical course of 46 children with acute
poststreptococcal glomerulonephritis).
Med. 50, 453 (1971)
293. Lewis, M.G., Loughridge, L.W., Phillips, T.M.:
Immunological studies in nephrotic syndrome
associated with extrarenal malignant disease.
Lancet 1971/II, 134
294. Lin, J.H., Orofino, D., Sherock, J., Letteri, J.,
Duffy, J.L.:
Waldenstroem's macroglobulinemia, mesangio-
capillary glomerulonephritis, angiitis and myositis.
Nephron
295. Ljunghall, S., Fjellstrom, K.E., Wibell, L.:
Partial lipodystrophy and chronic hypocomple-
mentemic glomerulonephritis.
Acta Med. Scand. 195, 493-497 (1974)
296. Linton, A.L., Gavras, H., Gledale, R.I., Hutchinson,
H.E., Lawson, D.H., Lever, A.F., MacAdam, R.F.,
McNicol, G.P., Robertson, J.I.:
Microangiopathic haemolytic anaemia and the
pathogenesis of malignant hypertension.
Lancet 1969/II, 1277-1282
297. Lockwood, C.M., Boulton-Jones, M., Wilson, C.B.,
Peters, D.K.:
The role of this new technique in the recovery
of a patient with Goodpasture's syndrome and
severe renal failure.
Abstr. VI. internat. Congr. nephrol. June 8-12th,
1975, Florenz
298. Longcope, W.T. (1913).
The production of experimental nephritis by
repeated protein intoxication.
J. exp. Med. 18, 678

299. Lockwood,C., Rees,A., Pinching,A.:
Plasma exchange and immunosuppression in the
treatment of fulminating immuno complex
crescentic glomerulonephritis.
Lancet 1, 63-67 (1977)
300. Lockwood,C., Rees,A., Pearson,T., Evans,D.;
Peters,D., Wilson,C.:
Immunosuppression and plasmaexchange in the
treatment of Goodpasture's syndrome.
Lancet 1, 711-714 (1976)
301. Maddock,R.K., Stevens,L.E., Reemstma,K.,
Bloomer,H.A.:
Goodpasture's syndrome. Cessation of pulmonary
haemorrhage after bilateral nephrectomy.
Ann.intern.Med. 67, 1258 (1967)
302. Lowance,D.C., Mullins,J.D., McPhaul,J.J.:
Immunoglobulin A (IgA) associated glomerulone-
phritis.
Kidney Internat. 3, 167 (1973)
303. Lowance,D.C., Mullins,J.D., McPhaul,jr.,J.J.:
IgA-associated glomerulonephritis.
Internat.Rev.exp.Path. 17, 143 (1977)
304. Marquardt,H., Wilson,C.B., Dixon,F.J.:
Isolation and immunological characterization of
human glomerular basement membrane antigens.
Kidney Internat. 3, 57-65 (1972)
305. Magalhaes,R.L., Braun,W.E., Straffon,R.A.,
Hoffman,G.C., Scheinoff,J.R.,Osborne,G.,
Deodhar,S.D.:
Microangiopathic hemolytic anemia in renal
allotransplantation. Report of a successfully
treated case and review of the literature.
Amer.J.Med. 58, 862 (1975)
306. Maintz,J., Elema,J.D., Henningsen,B., Bläker,F.,
Buenger,P.:
Eine Sonderform der chronischen Glomerulonephritis:
IgA-IgG-Nephropathie.
Dtsch.med.Wschr. 97, 1527 (1972)
307. Mallick,N.P.:
The pathogenesis of minimal change nephropathy.
Clin.Nephrol. 7, 87 (1977)

308. Mandalenakis,N., Mendoza,N., Pirani,C.L., Pollak,V.E.:
Lobular glomerulonephritis. In: Abstr. 4th Internat. Congr. Nephrology
Stockholm, 183 (1969)
309. Mandalenakis,N., Mendoza,N., Pirani,C.L., Pollak,V.E.:
Lobular glomerulonephritis and membranoproliferative glomerulonephritis: A clinical and pathologic study based on renal biopsies.
Medicine (Baltimore) 50, 319 (1971)
310. Martinez-Maldonado,M., Ramirez de Arellano,G.A.:
Renal involvement in malignant lymphomas: A survey of 49 cases.
J.Urol. 95, 485 (1966)
311. Masugi,M. (1934).
Über die experimentelle Glomerulonephritis durch das spezifische Antinierenserum. Ein Beitrag zur Pathogenese der diffusen Glomerulonephritis.
Beitr.path.Anat. 92, 429
312. Masugi,M., Sato,Y. (1934).
Über die allergische Gewebsreaktion der Niere. Zugleich ein experimenteller Beitrag zur Pathogenese der diffusen Glomerulonephritis und der Periarteriitis nodosa.
Virchows Arch.path.Anat. 293, 615
313. Matalon,R., Katz,L., Gall,G., Waldo,E., Cabaluna,C., Eisinger,R.P.:
Glomerular sclerosis in adults with nephrotic syndrome.
Ann.int.Med. 80, 488 (1974)
314. Mathew,T.H., Kincaid-Smith,P.:
Severe fibrin and crescent glomerulonephritis. In: Glomerulonephritis.
Kincaid-Smith,P., Mathew,T.H., Lovell-Becker, E. (eds.). New York: John Wiley 727 (1973)
315. Mathieu,H., Leclerc,F., Habib,R., Eoyer,P.:
Etude clinique et biologique de 37 observations du syndrome hémolytique et urémique.
Arch.franc.Pediat. 26, 369 (1969)

316. Mattern, W.D., Sommers, S.C., Kassirer, J.P.:
Oliguric acute renal failure in malignant
hypertension.
Amer.J.Med. 52, 187 (1972)
317. Mauer, S.M., Fish, A.J., Blau, E.B., Michael, A.F.:
The glomerular mesangium. I. Kinetic studies of
macromolecular uptake in normal and nephrotic rats.
J.clin.Invest. 51, 1092 (1972)
318. Mauer, S., Barbosa, J., Vernier, R.:
Development of diabetic vascular lesions in normal
kidneys transplanted into patients with diabetes
mellitus.
New Engl.J.Med. 295, 916-920 (1976)
319. Mauer, S.M., Fish, A.J., Day, N.K., Michael, A.F.:
The glomerular mesangium. II. Studies of macromo-
lecular uptake in nephrotoxic nephritis in rats.
J.clin.Invest. 53, 431 (1974)
320. Mauer, S.M., Sutherland, D.E.R., Howard, R.J., Fish,
A.J., Najjarrian, J.S., Michael, A.F.:
The glomerular mesangium. III. Acute immune
mesangial injury. A new model of glomerulonephritis.
J.exp.Med. 137, 553 (1973)
321. McAdam, A.J., McEmery, P.T., West, C.D.:
Mesangiocapillary glomerulonephritis: Changes in
glomerular morphology with long-term alternate-
day prednisone therapy.
J.Pediat. 86, 23 (1975)
322. McCluskey, R.T., Baldwin, D.S.:
Natural history of acute glomerulonephritis.
Am.J.Med. 35, 213 (1963)
323. McCluskey, R.T., Vassalli, P., Gallo, G., Baldwin,
D.S.:
An immunofluorescent of pathogenetic mechanisms in
glomerular disease.
New Engl.J.Med. 274, 695 (1966)
324. McCluskey, R.T., Vassalli, P., Gallo, G., Baldwin,
D.S.:
Pathogenetic role of the coagulation process in
experimental and human glomerulonephritis. In:
Acute Glomerulonephritis. Metcalf, J. (ed.).
London: Churchill, 145 (1967)

325. McGluskey, R.T., Hall, C.L., Colvin, R.B.:
Immune complex mediated disease.
Hum.Path. 9, 71 (1978)
326. McCoy, R.C.:
Nuclear localization of immunoglobulins in renal
biopsies of patients with lupus nephritis.
Amer.J.Path. 68, 469.(1972)
327. McCoy, R.C., Abramowsky, C.R., Krueger, R.:
The hemolytic uremic syndrome with positive
immunofluorescence studies.
J.Pediat. 85, 170 (1974)
328. McCoy, R.C., Abramowsky, C.R., Tisher, C.C.:
IgA nephropathy.
Amer.J.Path. 76, 123 (1974)
329. McCoy, R.C., Tisher, C.C.:
Glomerulonephritis associated with sarcoidosis.
Amer.J.Path. 68, 339 (1972)
330. McCrory, W.W., Shibuya, M., Worthen, H.G.:
Hereditary renal glomerular disease in infancy and
childhood.
Advanc. Pediat. 14, 253 (1966)
331. McCrory, W.W., Shibuya, M.:
Acute Glomerulonephritis in childhood-long
term follow-up
New York State J.Med., 2416 (1968)
332. McEmery, P.T., McAdams, A.J., West, C.D.:
Glomerular morphology, natural history and treatment
of children with IgA-IgG mesangial nephropathy.
In: Glomerulonephritis.
Kincaid-Smith, P., Mathew, T.H., Lovell-Becker, E.
(eds.). New York: John Wiley, 305 (1973)
333. McGovern, V.J., Lauer, C.S.:
Focal sclerosing glomerulonephritis. In:
Glomerulonephritis.
Kincaid-Smith, P., Mathew, T.H., Lovell-Becker, E.
(eds.). New York: John Wiley, 223 (1973)

334. McKay, D.G. :
Blood coagulation and toxemia of pregnancy. In:
Glomerulonephritis.
Kincaid-Smith, P., Mathew, T.H., Lovell-Becker, E.
(eds.). New York: John Wiley, 963 (1973)
335. McLean, R., Michael, A.F. :
Properdin and C3 proactivator: Alternate pathway
components in human glomerulonephritis.
J.Clin.Invest. 52, 634-644 (1973)
336. McPhaul, J.J., Newcomb, R.W., Mullins, J.D.,
Thompson, A.L., Lordon, R.E., Rogers, P.W. :
Participation of immunoglobulin (IgE) in immune-
mediated glomerulonephritis.
Kincaid Internat. 5, 292 (1974)
337. McPhaul, jr., J.J., Lordon, R.E., Thompson, R.L.,
Mullins, J.D. :
Nephritogenic immunopathologic mechanisms and
human renal transplants: The problem of recurrent
glomerulonephritis.
Kidney Internat. 10, 135 (1976)
338. McPhaul, jr., J.J., Dixon, F.J. :
Characterization of human anti-glomerular basement
membrane antibodies eluted from glomerulonephritic
kidneys.
J.Clin.Invest. 49, 308-317 (1970)
339. McPhaul, J.J., Dixon, F.J. :
Basement membrane antigens in serum and urine.
Transplantation Proc. 1, 1964 (1969)
340. Meadow, S.R., Glasgow, E.F., White, R.H.R.,
Moncrieff, M.W., Cameron, J.S., Ogg, C.S. :
Schönlein-Henoch nephritis.
Quart. J. Med. N.S. 163, 241 (1972)
341. Meadow, S.R., Glasgow, E.F., White, R.H., Moncrieff,
M.W., Cameron, J.S., Ogg, C.S. :
Schönlein-Henoch nephritis. In: Glomerulonephritis.
Kincaid-Smith, P., Mathew, T.H., Lovell-Becker, E.
(eds.). New York: John Wiley, 1089 (1973)
342. Meadow, R. :
Renal histopathology.
London: Oxford University Press 1973

343. Meadows, R., Lawrence, J.R.:
Postpartum renal failure and the hemolytic uremic syndrome. In: Glomerulonephritis.
Kincaid-Smith, P., Mathew, T.H., Lovell-Becker, E.
(eds.). New York: John Wiley, 1961 (1973)
344. Mery, J.P., Boelaert, J., Morel-Maroger, L.:
Serial histology and immunofluorescence in lupus nephritis. In: Proc. 5th Internat. Congr.
Nephrology.
Mexico 1972. Basel and New York: Karger, 181 (1974)
345. Mery, J.P., Kreis, H., De Montera, H., Morel-Maroger, L.:
Remarquable regression des lesions histologiques dans une forme tres grave de glomerulonephrite lupique.
J.Urol.Nephrol. 74, 1028 (1968)
346. Michael, A.F., McLean, R.H.:
Evidence for Activation of the Alternate Pathway in Glomerulonephritis. In: Hamburger, J., Crosnier, J., Maxwell, M.H. (eds.): Advances in Nephrology.
Vol. 4. Year Book Medical Publishers, Chicago, 49 (1974)
347. Michael, A.F., Westberg, N.G., Fisch, A.J., Vernier, R.L.:
Studies on chronic membranoproliferative glomerulonephritis with hypocomplementemia.
J.exp.Med. 134, 208 s (1971)
348. Miller, M.E., Nilsson, U.R.:
A familial deficiency of the phagocytosis-enhancing activity of serum related to a dysfunction of the fifth component of complement (C 5).
New Engl.J.Med. 282, 354-358 (1970)
349. Min, K.W., Györkey, P., Yium, J.J., Eknayan, G.:
The morphogenesis of glomerular crescents in rapidly progressive glomerulonephritis.
Kidney Int. 5, 47-56 (1974)
350. Min, K.W., Györkey, F., Györkey, P.:
Focal sclerosing glomerular lesions associated with idiopathic nephrotic syndrome.
Lab.Invest. 28, 407 (1973)

351. Minder, F.C., Dubach, U.C., Antener, J.:
Familial nephropathy and deafness: First observation of a family and close relatives in Switzerland.
Helv.mod.Acta 32, 404 (1965)
352. Monks, M., Andres, G.A., Elwood, C.M., Sepulveda, M.R.,
De Coteau, W.E.:
Membrano-proliferative glomerulonephritis with polyarteritis: a case report.
Human Path. 6, 391 (1976)
353. Morel-Maroger, L., Kaufer, A., Solez, K., Sraer, J.D.,
Richet, G.:
Prognostic importance of vascular lesions in acute renal failure with microangiopathic hemolytic anemia (hemolytic-uremic syndrome). Clinopathological study in 20 adults.
Kidney Int. 15, 548 (1979)
354. Morel-Maroger, L., Leathem, A., Richet, G.:
Glomerular abnormalities in nonsystematic diseases. Relationship between findings by light microscopy and immunofluorescence in 433 renal biopsy specimens.
Amer.J.Med. 53, 170 (1972)
355. Morel-Maroger, L., Leroux-Robert, C., Amiel, C.,
Richet, G.:
Etude histologique de 33 cas de proteinurie isolee. Frequence des depots hyalins et fibrinoides dans les arterioles renales.
Nephron 4, 13 (1967)
356. Morel-Maroger, L., Adam, C., Richet, G.:
The value of immunofluorescence in the diagnosis of glomerulonephritis not related to systemic diseases. In: Glomerulonephritis.
Kincaid-Smith, P., Mathew, T.H., Lovell-Becker, E. (eds.). New York: John Wiley, 81 (1973)
357. Morel-Maroger, L., Mery, J.P., Leroux-Robert, C.,
Richet, G.:
Mesangial IgA deposits. In: Glomerulonephritis.
Kincaid-Smith, P., Mathew, T.H., Lovell-Becker, E. (eds.). New York: John Wiley 301 (1973)
358. Morel-Maroger, L., Mery, J.Ph., Richet, G.:
Lupus nephritis. In: Glomerulonephritis.
Kincaid-Smith, P., Mathew, T.H., Lovell-Becker, E. (eds.). New York: John Wiley, 1183 (1973)

359. Morita,T., Suzuki,Y., Churg,J.:
Structure and development of the glomerular
crescent.
Amer.J.Path. 73, 349 (1973)
360. Morrin,P.H.F., Hinglais,N., Nabarra,B., Kreis,H.:
Rapidly progressive glomerulonephritis
A clinical and pathologic study.
Amer.J.Med. 65, 446 (1978)
361. Muehrcke,R.C., Kark,R.M., Pirani,C.L., Pollak,V.E.:
Lupus nephritis: a clinical and pathologic study
based on renal biopsies.
Medicine 36, 2 (1957)
362. Müller-Eberhard,H.:
The Complement System and Nephritis.
In Hamburger,J., Crosnier,J. and Maxwell,M.H. (eds.)
Advances in Nephrology. Vol. 4. Year Book Medical
Publishers. Chicago, 3 (1974)
363. Munk,F.:
Die nephrosen.
Med.Klinik 12, 1019, 1047, 1073, (1916)
364. Munthe,E., Brodwall,E.K., Oyri,A., Natvig,J.B.:
Immunopathological changes during immunosuppressive
treatment of glomerulonephritis in systemic lupus
erythematosus.
Acta med.scand. 196, 291 (1974)
365. Murphy,W.M., Deodhar,S.D., McCormack,L.J.:
Immunopathologic studies in membranous glomerulo-
pathy (69 cases).
Lab.Invest. 26, 486 (1972)
366. Musgrave,J.E., Talwalker,Y.B., Puri,H.C.,
Campbell,R.A., Loggan,B.:
The hemolytic-uremic syndrome: A clinical review.
Clin.Pediatr. (Phila.) 17, 218 (1978)
367. Nakamura,R.M., Tucker,E.S.:
Immunologic human renal diseases. In: Immuno-
pathology. Clinical Laboratory Concepts and Methods.
Nakamura,R.M. (ed.).
Boston: Little, Brown and Co. (1974)
368. Nagi,A.H., Alexander,F., Barabas,A.Z.:
Gold nephropathy in rats. Light and electron
microscopic studies.
Exp.molec.Path. 15, 354 (1971)

369. Nagi,A.H., Alexander,F., Lannigan,R.:
Light and electron microscopical studies of focal
glomerular sclerosis.
J.clin.Path. 24, 846 (1971)
370. Nairn,R C.:
Fluorescent protein tracing.
4.Auflage,Churchill, Livingstone, Edingburgh (1976)
371. Neustein,H.B., O'Brien,J.S., Rosser,R.J.,
Fillerup,D.L.:
Chronic nephritis and renal foam cells.
Cholesterol ester storage.
Arch.Path. 93, 503 (1972)
372. Newman,W.J., Tisher,C.C., McCoy,R.C., Gunnells,
J.C., Krueger,R.P., Clapp,J.R., Robinson,R.R.:
Focal glomerular sclerosis: Contrasting clinical
patterns in children and adults.
Medicine 55, 67 (1976)
373. Nowakowski,A., Grove,R.B., King,L.H., Antonovych,
T.T., Fortner,R.W., Knieser,M.R., Carter,C.B.,
Knepschild,J.H.:
Goodpasture's syndrome: recovery from severe
pulmonary hemorrhage after bilateral nephrectomy.
Ann.int.Med. 75, 243 (1971)
374. Olbing,H., Greitler,I., Bennett,B.P., Bernstein,J.,
Spitzer,A.:
Idiopathic membranous nephropathy in children.
Kidney Internat. 3, 381 (1973)
375. Olsen,S.:
Extracapillary glomerulonephritis: A semiquantita-
tive light microscopical study of 59 patients.
Acta path.microbiol.scand.Suppl. 249, 7 (1974)
376. Olsen,S., Petersen,V.P.:
Extracapillary (crescentic) glomerulonephritis.
Acta med.scand. 198, 145 (1975)
377. Olsen,S., Petersen,V.P., Sommer-Hansen,E.:
Immunofluorescence studies of extracapillary
glomerulonephritis.
Acta path.microbiol.scand.Suppl. 249, 20 (1974)

378. Ooi,Y.M., Ooi,B.S., Pollak,V.E..
Relationship of levels of circulating immune
complexes to histologic patterns of nephritis:
A comparative study of membranous glomerulopathy
and diffuse proliferative glomerulonephritis.
J.Lab.Clin.Med. 90, 891-898 (1977)
379. Ooi,Y.M., Vallota,E., West,C.D.:
Classical complement pathway activation in
membranoproliferative glomerulonephritis.
Kidney Int. 9, 1-61 (1976)
380. Ophüls,W. (197).
The etiology and development of nephritis.
J.Amer.Med.Ass. 69, 1223
381. Ozawa,T., Mars,M.F., Guggenheim,S., Strauss,J.,
McIntosh,R.M.:
Autologous immune complex nephritis associated with
sickle cell trait: diagnosis of the haemoglobino-
pathy after renal structural and immunological
studies.
Brit.Med.J. 1976/I, 369-371
382. Pardo,V., Strauss,J., Kramer,H., Ozawa,T.,
McIntosh,R.M.:
Nephropathy associated with sickle cell anemia:
An autologous immune complex disease.
Amer.J.Med. 59, 650 (1975)
383. van der Peet,J., Arisz,L., Brentjens,J., Morrink,J.,
Hoedemaeker,Ph.J.:
The clinical course of IgA nephropathy in adults.
Clin.Nephrol. 8, 335-340 (1977)
384. Perrin.L.H., Lambert,P.H., Miescher,P.H.:
Properdin levels in systemic lupus erythematosus and
membranoproliferative glomerulonephritis.
Clin.exp.Immunol. 16, 575-581 (1974)
385. Peters,D.K., Williams,D.G., Charlesworth,J.A.,
Boulton-Jones,J.M., Sissons,J.G.P., Evans,D.J.,
Kourilsky,O., Morel-Maroger,L.:
Mesangiocapillary nephritis, partial lipodystrophy
and hypocomplementaemia.
Lancet 1973/II, 535

386. Peters,D.J., Williams,D.G., Charlesworth,J.A.,
Boulton-Jones,J.M., Sissons,J.G.P., Evans,D.J.,
Kourilsky,O. Morel-Maroger,L.:
Mesangio-capillary nephritis, partial
lipodystrophy and hypocomplementemia.
Lancet 2, 535-538 (1973)
387. Peters,D.K., Lachmann,P.J.:
Immunity deficiency in pathogenesis of glomerulo-
nephritis.
Lancet 1, 58 (1974)
388. Pirani,C.L., Pollak,V.E.:
Longitudinal studies of renal biopsies. In: Proc.
5rd Internat.Congress Nephrol. Washington 1966.
Basel: Karger, 1967, Vol. II, 212
389. Von Pirquet,C.E. and Schick,B. (1905).
Die Serumkrankheit. Deuticke, Leipzig and Vienna.
English translation by Schick,B. (1951). Serum
Sickness. Williams and Wilkins, Baltimore.
390. Pollak,V.E., Pirani,C.L.:
Renal histologic findings in systemic lupus
erythematosus.
Mayo Clin.Proc. 44, 630 (1969)
391. Pollak,V.E., Pirani,C.L., Cline,D.H.:
The natural history of membranous glomerulopathy.
In: Glomerulonephritis.
Kincaid-Smith,P., Mathew,T.H. Lovell-Becker,E.
(eds.). New York: John Wiley 429 (1973)
392. Pollak,V.E., Pirani,C.L., Dujovne,I., Dillard,M.G.:
The clinical course of lupus nephritis.
In: Glomerulonephritis.
Kincaid-Smith,P., Mathew,T.H., Lovell-Becker,E.
(eds.). New York: John Wiley 1167 (1973)
393. Pollak,V.E., Mendoza,N.:
Rapidly progressive glomerulonephritis.
Med.Clin.North Am. 55, 1397 (1971)
394. Ponticelli,C., Imbasciati,E., Brancalcio,D.:
Acute renal failure in systemic lupus erythematosus.
Brit.Med.J. 3, 716-719 (1974)
395. Poschmann,A., Fischer,K.:
Hämolytisch-urämisches Syndrom.
Med.Klin. 69, 1821 (1974)

396. Poschmann,A., Fischer,K., Grundmann,A., Vongjirad, A.:
Neuraminidase induzierte Hämolyse. Experimentelle und klinische Untersuchungen.
Monatsschr.Kinderheilk. 124, 15 (1976)
397. Poskitt,T.R.:
Immunologic and electron microscopic studies in Goodpasture's syndrome.
Amer.J.Med. 49, 250 (1970)
398. Purriel,P., Drets,M., Pascale,E., Sanchez-Cestau, R., Borrás,A., Ferreira,W., De Lucca,A., Fernandez,L.:
Familial hereditary nephropathy (Alport's syndrome).
Am.J.Med. 49, 753 (1970)
399. Quellhorst,E., Scheler,F.:
Indikationen zur bilateralen Nephrektomie bei perakuter Glomerulonephritis, insbesondere bei Goodpasture-Syndrom.
Arbeitsgem.klin.Nephrol, BDR 1, 122 (1972)
400. Rapaport,A., Davidson,D.A., Devere, G.A., Ranking, G.N., McLean,C.R.:
Idiopathic focal proliferative nephritis associated with hematuria and normal renal function.
Ann.int.Med. 73, 921 (1970)
401. Reichel,W., Bohle,A., Scheler,F.:
Beitrag zur Klinik der Glomerulonephritis.
Nieren- und Hochdruckkrankheiten 2, 209 (1973)
402. Reichel,W., Koebberling,J., Fischbach,H., Scheler,F.:
Membrano-proliferative glomerulonephritis with partial lipodystrophy.
Klin.Wo. 54, 75 (1976)
403. Reichel,W., Toenis,H.J., Scheler,F.:
Goodpasture-Syndrom nach Kohlen-Wasserstoff-Exposition.
Umwelt Med. 3, 75 (1973)
404. Rich,A.R.:
A hitherto undescribed vulnerability of the juxtamedullary glomeruli in lipoid nephrosis.
Hopk.Hosp. 100, 173 (1957)

405. Richet, G., Chevet, D., Morel-Maroger, L.:
Serial biopsies in diffuse proliferative
glomerulonephritis in adults. In: Glomerulonephritis
Kincaid-Smith, P., Mathew, T.H., Lovell-Becker, E.
(eds.). New York: John Wiley, 363 (1973)
406. Richet, G., Fillastre, J.P., Morel-Maroger, L.,
Bariety, J.:
Change from diffuse proliferative to membranous
glomerulonephritis. Serial biopsies in four cases.
Kidney Internat. 5, 57 (1974)
407. Robson, J.S., Martin, A.M., Rudeley, V.A.,
McDonald, M.K.:
Irreversible post-partum renal failure: A new
syndrome.
Quart.J.Med. 37, 423 (1968)
408. Rohwedder, H.J., Volzke, E.:
Nephrotic syndrome after smallpox vaccination.
Arch.Kinderheilk. 168, 53 (1963)
409. Rosen, S.:
Membranous glomerulonephritis: Current status.
Human path 2, 209 (1971)
410. Rothfield, N., Rosen, A., Minta, J.A., Lepow, J.H.:
Glomerular and dermal deposition of properdin in
systemic lupus erythematoses.
New Engl.J.Med. 287, 681 (1972)
411. Row, P.G., Cameron, J.S., Turner, D.R., Evans, D.J.,
White, R.H.R., Ogg, C.S., Chantler, C., Brown, C.P.:
Membranous nephropathy. Long-term follow-up AND
association with neoplasia.
Q.J.Med. 44, 207-239 (1975)
412. Ruley, E.J., Forristal, J., Davis, N.C., Andres, C.,
West, C.D.:
Hypocomplementemia of membranoproliferative
nephritis: Dependence of the nephritic factor
reaction on properdin factor B.
J.Clin.Invest. 52, 896-904 (1973)
413. Rumpelt, H.J., Thoenes, W.:
Intraglomerular (immune) deposits in focal and
segmental sclerosing glomerulopathy (-nephritis)
(focal sclerotic lesion, hyalinose segmentaire et
focale).
Clin.Nephrol. 1, 367 (1973)

414. Rumpelt, H.J., Thoenes, W.:
Focal and segmental sclerosing glomerulopathy
(-nephritis).
Virchows Arch. A 362, 265 (1974)
415. Rytand, D., Cox, A.J.:
Polycyclic nephrotic syndrome.
Am.J.Med. 22, 297 (1957)
416. Salomon, M.I., Pui Poon, T., Hsu, K.C., King, E.J.,
Teherthoff, V.:
Membranous glomerulopathy in a patient with
sarcoidosis.
Arch.Path. 99, 479 (1975)
417. Sarre, H., Kluthe, R., Jesdensky, H.J., Baum, P.,
Buchborn, E., Duerr, F., Edel, H., Fritz, K.W.,
Heidland, A., Heintz, R., Jutzler, G.A., Kortge, P.,
Krecke, H.J., Lange, W., Nieth, H., Oberwittler, J.,
Oechslen, D., Portwich, P., Schirmeister, J.,
Schoeppe, W., Schuetterle, G., Sieberth, H.G.,
Wetzels, E.:
Nephrotisches Syndrom des Erwachsenenalters.
Dtsch.med.Wschr. 96, 225 (1971)
418. Sarre, H., Wirtz, H. (1942).
Geschwindigkeit und Ort der Antigen-Antikörper-
Reaktion bei der experimentellen Nephritis.
Dtsch.Arch.klin.Med. 189, 1
419. Schaerer, K., Habib, R., Seelig, H.P.:
Fokal-segmentäre Hyalinose (Sklerose) der Glomerula
im Kindesalter.
Niere und Hochdruckkrh. 3: XV1 (1974)
420. Scheer, A.L., Jones, D.B.:
Malignant nephrosclerosis in women post partum.
A note on microangiopathic hemolytic anemia.
J.Am.Med.Ass. 201, 106 (1967)
421. Scherer, R.L., Grossman, M.A.:
Immune aspects of the glomerulonephritis associated
with pulmonary hemorrhage.
Ann.Int.Med. 60, 1009-1021 (1964)
422. Schreiber, R.D., Medicus, R.G., Götze, O., Müller-
Eberhard, H.J.:
Properdin and nephritic factor-dependent C3
convertases: Requirement of native C3 for enzyme
formation and the function of bound C3b as
properdin receptor.
J.exp.Med. 142, 760-772 (1975)

423. Schreiner, G.E.:
Renal biopsy. In: Diseases of the Kidney.
Strauss, M.B., Welt, L.G. (eds.).
Boston: Little, Brown and Co. Vol. 1. 197 (1971)
424. Schreiner, G.E., Rokowski, T.A., Argy, W.P.,
Marcaurele, J., Mather, J.F., Bauer, H.:
Natural history of oliguric glomerulonephritis.
In: Glomerulonephritis.
Kincaid-Smith, P., Mathew, T.H., Lovell-Becker, E.
(eds.). New York: John Wiley, 711 (1973)
425. Schürch, W., Leski, M., Hinglais, N.:
Evolution of recurrent lobular glomerulonephritis
in a human kidney allotransplant.
Virchows Arch. A 355, 66 (1972)
426. Schürmann, P., MacMahon, H.:
Die maligne Nephrosklerose, zugleich ein Beitrag
zur Bedeutung der Blutgewebsschranke.
Virchows Arch. 291, 47 (1933)
427. Scott, D.M., Amos, N., Sissons, J.G.P., Lachmann,
P.J., Peters, D.K.:
The immunoglobulin nature of nephritic factor (NEF).
Clin. Exp. Immunol. 32, 12-24 (1978)
428. Seelig, H.P., Seelig, R.:
Das glomeruläre Mesangium:
Einige immunpathologische Aspekte.
Dtsch. med. Wschr. 99, 1262 (1974)
429. Seibel, H.R., Weymouth, R.J., Craig, S.S.,
Sterlin, W.H.:
Recurrent glomerulonephritis in human renal
homografts.
Virch. Arch. A Path. and Histol. 371, 5 (1976)
430. Seelig, H.P., Seelig, R., Fischer, A., Maurer, R.,
Safer, A.:
Glomeruläre Immunkomplexablagerungen bei Ratten
nach oraler D-Penicillamingabe.
XI. Symposion Ges. für Nephrologie 1976
431. Seymour, A.E., Spargo, B.H., Penska, R.:
Contribution of renal biopsy studies to the
understanding of disease.
Amer. J. Path. 65, 55 (1971)

432. Shalhoub, R.J.:
Pathogenesis of lipoid nephrosis: A disorder of
T-cell function.
Lancet 1974/II, 556
433. Sharpstone, P., Ogg, C.S., Cameron, J.S.:
Nephrotic syndrome due to primary renal disease in
adults. I. Survey of incidence in Southeast England
Br.Med.J. 2, 533 (1969)
434. Siegel, R.R.:
The basis of pulmonary disease resolution after
nephrectomy in Goodpasture's syndrome.
Amer.J.Med.Sci. 259, 201 (1970)
435. Siegel, N.J., Kashgarian, M., Spargo, B.M.:
Minimal change and focal sclerotic lesions in
lipoid nephrosis.
Nephron 13, 125-137 (1974)
436. Silverberg, D.S., Kidd, E.G., Shnitka, T.H.,
Ulan, R.A.:
Gold nephropathy. A clinical and pathologic study.
Arthrit.Rheum. 13, 812 (1970)
437. Simenhoff, M.L., Merrill, J.P.:
The spectrum of lupus nephritis.
Nephron 1, 348-375 (1964)
438. Sinniah, R., Feng, P.H.:
Lupus nephritis: correlation between light, electron
microscopic and immunofluorescent findings and renal
function.
Clin.Nephrol. 6, 340 (1976)
439. Sissons, J.G., Evans, D.J., Peters, D.K., Eisinger,
A.J., Boulton-Jones, J.M., Macatrovic, M.:
Glomerulonephritis associated with antibody to
glomerular basement membrane.
Brit.med.J. 1974/II, 11
440. Sissons, J.G., Woodrow, G.E., Curtis, J.R., Evans,
D.J., Gosver, P.E., Slopper, J.C.:
Isolated glomerulonephritis with mesangial IgA
deposits.
Brit.med.J. 1975/II, 611

441. Sonnabend, W., Kistler, G.S., Thiel, G., Zollinger, H.U., Bianchi, L., Enderlin, F., Gudat, F., Krech, U.: Chronische Herdglomerulitis und chronisch-persistierende Hepatitis nach Nierentransplantation. Nachweis von Hepatitis B- und Epstein-Barr-Virus-Antigen. Schweiz.med.Wschr. 104, 1205 (1974)
442. Sonsino, E., Nabarra, B., Karatchikine, M., Hinglais, N., Kreis, H.: Les glomerulonephritis proliferatives extra-capillaires dites "glomerulonephritis malignes". Actualites Nephrologiques de l'Hopital Necker 1972. Ed: Hamburger, Crosnier et Funck-Brentano, Flammarion, Paris, 119-161 (1972)
443. Soothill, J.F., Steward, M.W.: Immunopathological significance of the heterogeneity of antibody affinity. Clinical exp.Immunol. 9, 193 (1971)
444. Spargo, B.H., Ordonez, N.G.: The differential diagnosis of crescentic glomerulonephritis. Human Path. 8, 187 (1977)
445. Spear, G.S., Whitworth, J.M., Konigsmark, B.W.: Hereditary nephritis with nerve deafness. Immunofluorescent studies on the kidney with a consideration of discordant immunoglobulin complement immunofluorescent patterns. Am.J.Med. 49, 52 (1970)
446. Spear, G.S., Whitworth, J.M., Konigsmark, B.W.: Hereditary nephritis with nerve deafness: Immunofluorescent studies on the kidney. In: Abstr. 4th Internat.Congr. Nephrology, Stockholm, 1969, 173
447. Spitzer, R.E., Vallotton, E.H., Forristal, J., Sudora, E., Stitzel, A., Davis, N.C., West, C.D.: Serum C3 lytic system in patients with glomerulonephritis. Science 164, 436 (1969)
448. Sraer, J.D., Boelaert, J., Mimoun, O., Morel-Maroger, L., Horny, H.: Quantitative assessment of fibrinolysis on isolated glomeruli. Kidney Internat. 4, 350 (1973)

449. Sraer, J.D., Boelaert, J., Mimoun, O., Morel-Maroger, L., Horny, H.:
Quantitative assessment of fibrinolysis on isolated glomeruli.
Kidney Internat. 4, 350 (1973)
450. Sreepada, T.K., Nicastri, A.D., Friedman, E.A.:
Natural history of heroin-associated nephropathy.
New Engl. J. Med. 290, 19 (1974)
451. Stamler, F.W.:
Disseminated intravascular coagulation induced by progesterone in the pregnant rat.
Am. J. Path. 86, 603-622 (1977)
452. Steblay, R.W., Rudofsky, U.:
Autoimmune glomerulonephritis induced in sheep by injection of human lung and Freund's adjuvant.
Science 160-204 (1968)
453. Stejskal, J., Pirani, C.L., Okada, M., Mandelzys, N., Pollak, V.E.:
Discontinuities (gaps) of the glomerular capillary wall and basement membrane in renal disease.
Lab. Invest. 28, 149 (1973)
454. Strauss, J., Pardo, V., Koss, M.N., Griswold, W., McIntosh, R.M.:
Nephropathy associated with sickle cell anemia: An autologous immune complex nephritis.
Amer. J. Med. 58, 382 (1975)
455. Striker, G.E., Cutler, R.E., Huang, T.W., Benditt, E.P.:
Renal failure glomerulonephritis and glomerular epithelial cell hyperplasia. In: Glomerulonephritis Kincaid-Smith, P., Mathew, T.H., Lovell-Becker, E. (eds.). New York: John Wiley, 657 (1973)
456. Striker, G.E., Huang, T.W., Quadracci, L.J., Benditt, E.P.:
The normal human glomerulus. In: Glomerulonephritis. Kincaid-Smith, P., Mathew, T.H., Lovell-Becker, E. (eds.). New York: John Wiley, 3 (1973)
457. Striker, G.E., Kelly, M.R., Quadracci, L.J., Scribner, B.H.:
The course of lupus nephritis. In: Glomerulonephritis. Kincaid-Smith, P., Mathew, T.H., Lovell-Becker, E. (eds.). New York: John Wiley, 1141 (1973)

458. Strunk, S.W., Ziff, M.:
Ultrastructural studies of the passage of gold
thiomalate across the renal glomerular capillary
wall.
Arthritis Rheum. 13, 39 (1970)
459. Stuhlinger, W., Kourilsky, O., Kanfer, A., Sraer, J.D.:
Hemolytic-uremic syndrome: evidence for
intravascular C3 activation.
Lancet 1974/II, 788
460. Sturgill, B.C., Westerveld, F.B.:
Immunofluorescence studies in a case of
Goodpasture's syndrome.
J.A.M.A. 194, 914-916 (1965)
461. Sussmann, M., Jones, J.H., Almeida, J.D.,
Lachmann, P.J.:
Deficiency of the second component of complement
associated with anaphylactoid purpura and
presence of mycoplasma in the serum.
Clin. Exp. Immunology 14, 531 (1973)
462. Sutherland, J.C., Vann-Markham, R., Mardiney, M.R.:
Subclinical immune complexes in the glomeruli of
kidneys postmortem.
Amer. J. Med. 57, 536 (1974)
463. Symmers, W. St. C.:
Thrombotic microangiopathic hemolytic anemia
(thrombotic microangiopathy)
Brit. med. J. 897-903 (1952 a II)
464. Teague, C.A., Doak, P.D., Simpson, J.J., Rainer, S.P.,
Herdson, P.B.:
Goodpasture's syndrome: An analysis of 29 cases.
Kidn. Int. 13, 492 (1978)
465. Thoenes, G. H.:
Immunhistologische Befunde bei Minimalveränderungen
mit fokal sklerosierender Glomerulopathie mit
nephrotischem Syndrom.
Klin. Wschr. 52, 371 (1974)
466. Thoenes, G. H.:
The immunhistology of glomerulonephritis
distinctive marks and variability. Current Topics
in Pathology 61, 61 (1976)

467. Thoenes, W.:
Pathologische Systematik der Glomerulonephritis -
unter besonderer Berücksichtigung klinischer
Aspekte.
Nieren- und Hochdruckkrankh. 5, 199 (1973)
468. Thompson, A.M., Antonovych, T., Lin, R., Wilson, R.,
Raposo, C., Venkatesan, R., Guha, A., Kramer, N.,
Parish, A.E.:
Focal membranoproliferative glomerulonephritis
(MPGN) in heroin users.
Washington: Amer.Soc.Nephrol., 105 (1973)
469. Tobon, H.:
Malignant hypertension, uremia and hemolytic anemia
in a patient on oral contraceptives.
Am.J.Obstet.Gynecol. 40, 681 (1972)
470. Tornroth, T., Skrifvars, B.:
Gold nephropathy, prototype of membranous
glomerulonephritis.
Amer.J.Path. 75, 573 (1974)
471. Toernroth, T.:
The fate of subepithelial deposits in acute
poststreptococcal glomerulonephritis.
Lab.Invest. 35, 461 (1976)
472. Turner, D.E., Cameron, J.G., Bewick, M., Sharpstone, P.,
Melcher, D., Ogg, Ch.S., Evans, D.J., Trafford, A.J.,
Leibowith, S.:
Transplant in mesangiocapillary glomerulonephritis
with intramembranous dense "deposits": Recurrence
of disease.
Kidney Internat. 9, 439 (1976)
473. Unanue, E.R., Dixon, F.J.:
Experimental glomerulonephritis: Immunological events
and pathogenetic mechanismus.
Immunol. 6, 1 (1967)
474. Urizar, R.E., Michael, A., Sisson, S., Vernier, R.L.:
Anaphylactoid purpura.II. Immunofluorescent and
electron microscopic studies of the glomerular lesion.
Lab.Invest. 19, 437 (1968)
475. Vaamonde, C.A., Hunt, F.R.:
The nephrotic syndrome as a complication of gold
therapy.
Arthritis Rheum. 13, 826 (1970)

476. Vallota, E.H., Forristal, J., Spitzer, R.E., Davis, N.C., West, C.D.:
Continuing C3 breakdown after bilateral nephrectomy in patients with membranoproliferative glomerulonephritis.
J.clin.Invest. 50, 552 (1971)
477. Vallota, E.H., Spiegelberg, H.L., Forristal, J., West, C.D., Müller-Eberhard, H.J.:
A serum factor in chronic hypocomplementemic nephritis distinct from immunoglobulins in activating the alternate pathway of complement.
J.Exp.Med. 139, 1249-1261 (1974)
478. Vallota, E.H., Forristal, J., Davis, N.C., West, C.D.:
The C3 nephritic factor and membrano-proliferative nephritis: Correlation of serum levels of the nephritic factor with C3 levels with therapy and with progression of the disease.
J.Pediatr. 80, 947-959 (1972)
479. Vassalli, P., McCluskey, R.T.:
The pathogenetic role of the coagulation process in glomerular diseases of immunologic origin. In: Advances in Nephrology, Chicago, Year Book Medical Publishers Inc, 1972, 1, 47-63
480. Vassalli, P., McGluskey, R.T. (1964). The pathogenetic role of fibrin deposition in immunologically induced glomerulonephritis.
Ann.N.Y.Acad.Sci. 116, 1052
481. Vassalli, P., Simon, G., Rouiller, Ch.:
Electron microscopic study of glomerular lesions resulting from intravascular fibrin formation.
Amer.J.Path. 43, 579 (1963)
482. Vassalli, P., Simon, G., Rouiller, Ch.:
Ultrastructural study of platelet changes initiated in vivo by thrombin.
J.Ultrastruct.Res. 11, 374 (1964)
483. Velosa, J.A., Donadio, J.V., Holley, K.E.:
Focal sclerosing glomerulopathy. A clinicopathologic study.
Mayo Clin.Proc. 50, 121 (1975)
484. Venkatachala, M.A., Karnovsky, M.J., Fahimi, H.D., Cotran, R.S.:
An ultrastructural study of glomerular permeability using catalase and peroxidase as tracer molecules.
J.exp.Med. 132, 1153 (1970)

485. Venters, H.D., Vernier, R.L., Worthen, H.G.,
Good, R.A.:
Bee sting nephrosis.
Am.J.Dis.Child. 102, 688 (1961)
486. Vernier, R.L., Tringlof, B., Urizar, L., Litman, L.,
Smith, F. jr.:
Immunofluorescence studies in renal disease. In:
Proc. 3rd Internat. Congr. Nephrology, Washington 1966.
Basel and New York: Karger, 1967, Vol. III, 83
487. Vernier, R.L., Resnick, J.S., Mauer, S.M.:
Recurrent hematuria and focal glomerulonephritis.
Kidn.Int. 7, 224-231 (1975)
488. Verroust, P., Mery, J.M., Morel-Maroger, L., Clauvel,
J.P., Richet, G., Bouteille, A.M., Fumagalli, N.:
Glomerular lesions in monoclonal gammopathies and
mixed essential cryoglobulinemias IgG-IgM. In:
Advances in Nephrology. From the Necker Hospital.
Hamburger, J., Crosnier, J., Maxwell, M.H., (eds.).
Chicago: Year Book Med. Publ., 161 (1971)
489. Verroust, P.J., Wilson, C.B., Cooper, N.R., Edington,
T.S., Dixon, F.J.:
Glomerular complement components in human
glomerulonephritis.
J.clin.Invest. 53, 77 (1974)
490. Vollhard, F. (1918).
Die doppelseitigen hämatogenen Nierenerkrankungen.
(Brightsche Krankheit). Springer, Berlin.
491. Vollhard, F., Fahr, T.H. (1914).
Die Brightsche Nierenkrankheit.
Springer, Berlin.
492. Wagoner, R.D., Holley, K.E., Johnson, W.J.:
Accelerated nephrosclerosis and postpartum acute
renal failure in normotensive patients.
Ann.int.Med. 69, 237 (1968)
493. Walker, W.G., McGehee Harvey, A., Yardley, J.H.:
Renal involvement in myeloma, amyloidosis, systemic
lupus erythematosus, and other disorders of
connective tissue. In: Diseases of the Kidney.
Strauss, M.B., Welt, L.G., (eds.).
Boston: Little Brown and Co., 825 (1971)

494. Wassermann, E., Schwarz, F., Wachstein, M., Lange, K.:
Diagnostic value of serum complement determination
in hereditary glomerulonephritis.
J. Lab. Clin. Med. 65, 589 (1965)
495. Watanabe, I., Cuppage, F.A., Moore, J., Whittier, F.C.,
jr.:
Gold nephropathy: Ultrastructural, fluorescent and
microanalytic study of two human cases.
Lab. Invest. 30, 392 (1974)
496. Watanabe, I., Whittier, F.C., Moore, J., Cuppage, F.E.:
Gold nephropathy.
Arch. Path. Lab. Med. 100, 632 (1976)
497. Wegmann, W., Leumann, E.P.:
Glomerulonephritis associated with (infected)
ventriculo-atrial shunt.
Virchows Arch. 359, 185 (1973)
498. Wehner, H.:
Zur Frage der glomerulären Zellproliferation bei
akuter membranöser Glomerulonephritis.
Dtsch. Ges. Path. 52, 288 (1968)
499. Wehner, H.:
Quantitative Pathomorphologie des Glomerulum der
menschlichen Niere.
Stuttgart: G. Fischer 1974
500. Weingard, D., Sarre, H.:
Klinisch-morphologische Korrelationen und Prognose
der Glomerulonephritisformen. In: Nierenkrankheiten:
Physiologie, Pathopsychiologie, Untersuchungsmethoden,
Klinik und Therapie.
Von Hans Sarre, 4. Aufl., Stuttgart, Thieme 1976
501. Weir, D.M. (ed.): Handbook of Experimental
Immunology.
Philadelphia: Davis, 1967
502. Werra, P., Morel-Maroger, L., Leroux-Robert, C., Richet,
G.:
Glomerulite a depots d'IgA diffus dans le mesangium.
Etude de 96 cas chez l'adulte.
Schweiz. med. Wschr. 103, 761 (1973)

503. West,C.D.:
Membranoproliferative hypocomplementemic
glomerulonephritis.
Nephron 11, 134 (1973)
504. West,C.D., McAdams,A.J., McConville,J.M., Davis,N.C.,
Holland,N.H.:
Hypocomplementemic and normocomplementemic persistent
(chronic) glomerulonephritis; clinical and
pathologic characteristics.
J.Pediatr. 67, 1089-1112 (1965)
505. West,C.D.:
Pathogenesis and approaches to therapy of membrano-
proliferative glomerulonephritis.
Kidn.Internat. 9, 1-7 (1976)
506. West,C.D., McAdams,A.J.:
Serum B1C globulin levels in persistent
glomerulonephritis with low serum complement:
Variability unrelated to clinical course.
Nephron 7, 193-202 (1970)
507. Westberg,H.E., Naff,G.B., Boyer,J.T., Michael,A.F.:
Glomerular deposition of properdin in acute and
chronic glomerulonephritis with hypocomplementemia.
J.clin.Invest. 50, 642 (1971)
508. Whalen,R.E., Huang,S., Peschel,E., McIntosh,H.D.:
Hereditary nephropathy, deafness and renal foam cells.
Am.J.Med. 31, 171 (1961)
509. White,R.H.R.:
Epimembranous nephropathy.
Lancet, 746 (1969, II)
- 509a. White,R.H.:
Mesangial proliferative glomerulonephritis in
childhood. In: Glomerulonephritis.
Kincaid-Smith,P., Mathew,T.H., Lovell-Becker,E. (eds.)
New York: John Wiley, 383 (1973)
510. White,R.H., Glasgow,E.F., Mills,R.J.:
Clinicopathological study of nephrotic syndrome
in childhood.
Lancet, 1353 (1971/I)
511. Whitworth,J.A., Morel-Maroger,L., Mignon,F., Richet,G.
The significance of extracapillary proliferation.
Nephron 16, 1 (1976)

512. Whitworth, J.A., Lawrence, J.R., Meadows, R.:
Goodpasture's syndrome. A review of nine cases and
an evaluation of therapy.
Aust. New. Zeal. J. Med. 4, 167 (1974)
513. Whitworth, J.A., Leibowitz, S., Kennedy, M.C.,
Cameron, J.S., Chantler, C.:
IgA and glomerular disease.
Clin. nephrolog. 5, 33-36 (1976)
514. Williams, C.A., Chase, M.W. (eds.):
Methods in immunology and Immunochemistry.
New York: Academic Press. Vol. I. 1968, Vol. III 1971
515. Williams, D.G., Charlesworth, J.A., Lachmann, P.J.,
Peters, D.K.:
Role of C3b in the breakdown of C3 in hypocomplemen-
taemic mesangiocapillary glomerulonephritis.
Lancet 1, 447 (1973)
516. Wilson, C.B.:
Immunological mechanismus of glomerulonephritis.
Calif. Med. 116, 47 (1972)
517. Wilson, C., Byrom, F.B.:
Renal changes in malignant hypertension.
Experimental evidence.
Lancet, 130-139 (1939 I)
518. Wilson, C.B.:
Immune complex glomerulonephritis. In: Proc. 5th
Internat. Congr. Nephrology, Mexico 1972.
Basal and New York: Karger, 1974, Vol. I, 68
519. Wilson, C.B., Dixon, F.J.:
Diagnosis of immunopathologic renal disease.
Kidney Internat. 5, 381 (1974)
520. Wilson, C.B., Dixon, F.J.:
Antiglomerular basement membrane antibody induced
glomerulonephritis.
Kidney Int. 3, 74 (1973)
521. Wilson, C.B., Smith, R.C.:
Goodpasture's syndrome associated with influenza
A₂ virus infection.
Ann. int. Med. 76, 91 (1972)

522. Wittig,H.J., Goldman,A.S.:
Nephrotic syndrome associated with inhaled allergens.
Lancet 1, 542 (1970)
523. Woodroffe,A.J., Border,W.A., Theofilopoulos,A.N.,
Götze,O., Glasscock,R.J., Dixon,F.J., Wilson,C.B.:
Detection of circulating immune complexes in
patients with glomerulonephritis.
Kidn.Int. 12, 268 (1977)
524. Wrigley,K.A., Sherman,R.L., Ennis,F.A., Lovell-
Becker,E.:
Progressive hereditary nephropathy. A variant
of medullary cystic disease?
Arch.int.Med. 131, 240 (1973)
525. Zacherle,B.J., Richardson,J.A.:
Irreversible renal failure secondary to hypertension
induced by oral contraceptives.
Ann.intern.Med. 77, 83-85 (1972)
526. Zimmermann,S.W., Hyman,L.R., Uehling,D.T.,
Burkholder,P.M.:
Recurrent membranoproliferative glomerulonephritis
with glomerular properdin deposition in allografts.
Ann.int.Med. 80, 169 (1974)
527. Zimmermann,S.W., Burkholder,P.M.:
Immunoglobulin-A nephropathy.
Arch.intern.Med. 135, 1217 (1975)
528. Zollinger,H.U.:
Niere und ableitende Harnwege. In: Spezielle
pathologische Anatomie.
Doerr,W., Uehlinger,E. (eds.).
Berlin, Heidelberg and New York: Springer 1966
Vol. III
529. Zollinger,H.U.:
Entzündliche Glomerulomerkrankungen. Ergebnisse
licht- und elektronenoptischer Untersuchungen.
Path.europ. 5, 2 (1970)
530. Zollinger,H.U., Gaboardi,F., Edefonti,E., Bardare,M.:
Membranoproliferative glomerulonephritis: a clinico-
pathologic study.
Beitr.Path. 149, 249 (1973)
531. Zollinger,H.U., Mihatsch,M.J.:
Renal pathology in biopsy.
Springer Verlag Berlin 1978

Verwendete Abkürzungen

AEGN = akute postinfektiöse GN

AS = Alport-Syndrom

AG = Antigen

AK = Antikörper

AST = Antistreptolysin -Titer

BMK = Bowman'sche Kapsel

BSM = glomeruläre Basalmembran

BMR = Bowman'scher Raum

C- = Komplementfaktor

C 3 NeF = C 3 - nephritischer Faktor

DIMD = dense deposits disease (Typ II MPGN)

D-PA = D-Penicillamin

FHBM = mesangioproliferative GN mit fokalen Halbmonden

FITC = Fluoreszein

FSG = fokal-segmental-sklerosierende GN

GN = Glomerulonephritis

GP = Goodpasture-Syndrom

HBM = Halbmondbildung

HD = Hämodialyse

HSP = Purpura Schönlein-Henoch

If1 = immunhistologisch

Ig- = Immunglobulin

IG = Immunglobulin

IGA = IgA-Nephropathie

IK = Immunkomplexe

LN = Lupusnephritis

MAH = Makrohämaturie

MIH = Mikrohämaturie

MG = diffuse mesangioproliferative GN ohne fokale Narben
und ohne fokale HBM

MGN = diffuse mesangioproliferative GN mit fokalen Narben

mns = maligne Nephrosklerose

MPGN = membrano-proliferative GN

MPI-M = minimal-change-GN (Lipoidnephrose)

MPI-O = minimal-proliferierende interkapilläre GN ohne NS

NeF = nephritischer Faktor

NI = Niereninsuffizienz

NS = nephrotisches Syndrom

NZ = Nierenpunktatzylinder

PBS = Coonspuffer

PMGN = (peri-) (epi-)membranöse GN

pmns = maligne Nephrosklerose mit hämolytischer Anämie
(primäre maligne Nephrosklerose nach Bohle)

RPG = idiopathische rapid-progressive GN

SED = subendotheliale Depots (Typ I MPGN)

SLE = Lupus erythematoses

Danksagung

Die Erstellung dieser Arbeit wäre ohne die Zusammenarbeit mit zahlreichen Kollegen nicht zu bewerkstelligen gewesen. So bin ich zu ganz besonderem Dank Herrn Prof.Dr.B. Grabensee verpflichtet für das fördernde Interesse, das er kritisch und mit neuen Ideen dieser Arbeit entgegengebracht hat. Herrn Prof.Dr. F.Huth (Pathologisches Institut) schulde ich sehr herzlichen Dank für die Befundung der histologischen und elektronenoptischen Präparate sowie für seine stete Bereitschaft zur anregenden Kritik und gemeinsamen Diskussion, ohne die eine Bewertung unserer klinisch-immunologischen Untersuchungen nicht möglich gewesen wäre. Herrn Prof.Dr.A. Bohle danke ich herzlich für die Überlassung einiger histologischer Befunde sowie für die von ihm ausgehenden Anregungen zur Interpretation problematischer Fälle. Grosszügige Arbeitsmöglichkeiten wurden mir zunächst durch Herrn Prof.Dr.H. Meessen und später durch Herrn Prof.Dr.W. Hort im Pathologischen Institut eingeräumt, wofür ich aufrichtigen Dank schulde. Folgenden Instituts- und Kliniksdirektoren möchte ich für die Überlassung laborchemischer Daten danken: Herrn Prof.Dr. Rick, Herrn Prof.Dr. Krüskemper, Herrn Prof.Dr. Brüster und Herrn Prof.Dr. Naumann.

Die bis auf wenige Ausnahmen auf eigenen Befunden basierenden Tabellen und Schemata wurden mit grossem Geschick und unermüdlicher Hilfe von Frau U. Vollmer graphisch gestaltet und photographisch bearbeitet, wofür ich ganz herzlich danken möchte. Für die zuverlässige Durchführung der Niederschrift dieser Arbeit bin ich Frau K. Brüster zu ganz besonderem Dank verpflichtet.

